



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

**ALTERAÇÕES PERIODONTAIS EM PACIENTES COM
INSUFICIÊNCIA RENAL CRÓNICA**

Trabalho submetido por
Leonor Vaz Pimentel
para a obtenção do grau de **Mestre** em Medicina Dentária

outubro de 2018



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

**ALTERAÇÕES PERIODONTAIS EM PACIENTES COM
INSUFICIÊNCIA RENAL CRÓNICA**

Trabalho submetido por
Leonor Vaz Pimentel
para a obtenção do grau de **Mestre** em Medicina Dentária

Trabalho orientado por
Prof. Doutor Pedro Oliveira

e coorientado por
Mestre Filipa Jourdan

outubro de 2018

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Doutor Pedro Oliveira, por quem tenho uma grande admiração desde que iniciei este percurso; pelo incentivo e apoio, o meu muito obrigada.

À Doutora Filipa Jourdan, agradeço os seus conselhos, ajuda e simpatia.

Ao Doutor Fernando Neves pela disponibilidade, simpatia e sabedoria.

À minha mãe, a quem tenho tudo a agradecer. Pelo incentivo, pelo apoio incondicional, por saber sempre o que dizer quando mais preciso. Por me fazer acreditar que com esforço, tudo é possível. Por ser tanto! Obrigada!

Ao meu pai, por toda a ajuda, amizade, por ser tão realista e por ter tornado possível este percurso. Palavras não chegam! Muito obrigada.

À minha irmã Madalena, por ser um exemplo para mim, pela preocupação constante e por tudo o que representa para mim. Por fazer com que a distância não exista entre nós.

À minha irmã Carolina por ser tão única, por relativizar sempre os problemas, pela presença constante e por ser também um exemplo para mim.

Ao meu irmão Duarte por acreditar sempre em mim, pelo amor e confiança que me dá. Por ser um exemplo de trabalho e dedicação. Por ser também um grande amigo e pela nossa relação especial que me incentiva a ser melhor, sempre.

Ao Tio João sem o qual a vida não seria a mesma. Por tantas coisas boas que nos dá.

À Inês Cruz, não há palavras que expressem o que vivemos ao longo destes anos. O quanto sou grata pela amizade que temos. Por tantas coisas partilhadas. És da família e do coração. Terás sempre a porta de minha casa aberta.

À minha colega de box (1!!), Luisa. Por ter tornado tudo mais fácil, pela simplicidade da nossa amizade. Pela paciência e tantos momentos partilhados.

À Paula Valente Ferreira e à Carolina Botelho por me fazerem ver a vida de outras formas e cores. Por tanta paciência, amizade e gargalhadas.

Ao Caio, pela paciência infinita, pelos conselhos, por ter sido um grande apoio neste último ano. Pela força diária, obrigada!

Aos meus amigos CST, sou muito grata por vos ter. Que a vida nos junte mais vezes!

A todos os meus grandes amigos, que me acompanham há uma vida e sempre acreditaram na minha mudança de curso. Sou uma privilegiada por vos ter.

A todos os amigos que fiz ao longo deste curso, aos funcionários e professores, obrigada.

RESUMO

A influência da doença periodontal (DP) e do seu tratamento na progressão de determinadas doenças sistêmicas, nomeadamente a insuficiência renal crónica (IRC) tem sido objeto de estudo na área da periodontologia.

Verifica-se uma relação bidirecional entre a IRC e a DP. Os mecanismos através dos quais essa associação ocorre ainda não foram totalmente definidos. No entanto, sabe-se que a IRC, por si só ou pelo seu tratamento, aumenta a suscetibilidade dos doentes para infeções e eleva os níveis de proteína C-reativa (PCR) no sangue. Esta, uma proteína da fase aguda e um marcador inflamatório sistémico, é um fator de risco *major* para prever complicações ateroscleróticas e cardiovasculares.

No que diz respeito à DP, pode aumentar a carga inflamatória sistémica através da produção local de citocinas inflamatórias ou pela entrada dos lipopolissacarídeos (LPS) das bactérias patogénicas em circulação.

O tratamento da IRC deve ser instituído segundo o grau de progressão da doença, podendo ser conservador ou de substituição renal. A doença em si e o seu tratamento podem ter múltiplas manifestações sistémicas e locais. Ao nível da cavidade oral destacam-se xerostomia, hipoplasia do esmalte e hiperplasia gengival induzida por imunossupressores.

Evidências científicas sugerem que o tratamento da DP pode regular ou diminuir os níveis de inflamação sistémica, melhorando o prognóstico destes doentes.

Desta forma, é de extrema importância que estes doentes tenham um bom controle da saúde oral, principalmente nos períodos de tratamento de diálise, pré-transplante e pós-transplante, dado que estão imunodeprimidos e lesões orais não tratadas são potenciais focos de infeção.

Palavras chave: Insuficiência renal crónica, Doença periodontal, Proteína C-reativa, Saúde oral.

ABSTRACT

The influence of the periodontal disease (PD) and its treatment on the progression of some systemic diseases, namely chronic kidney disease (CKD) has been studied in the periodontology area.

A bidirectional model between PD and CKD has been observed. The mechanisms through which this association occurs have not yet been fully defined. However, it is known that CKD, on its own or through its treatment, increases the susceptibility of patients to infections and raises levels of C-reactive protein (CRP) in the blood. This, an acute phase protein and a systemic inflammatory marker, is a major risk factor for predicting atherosclerotic and cardiovascular complications.

With regard to PD, it may increase the systemic inflammatory burden through local production of inflammatory cytokines or through the entry of lipopolysaccharides (LPS) from pathogenic bacteria in circulation.

CKD treatment should be instituted according to the degree of progression of the disease, and may be conservative or renal replacement. The disease itself and its treatment may have multiple systemic and local manifestations. On the oral cavity xerostomia, enamel hypoplasia and immunosuppressive-induced gingival hyperplasia are highlighted.

Scientific evidence suggests that periodontal treatment can regulate or decrease levels of systemic inflammation, improving the prognosis of these patients.

Therefore, it is extremely important that these patients have good oral health control, especially in the dialysis, pre-transplant and post-transplant periods, since they are immunocompromised and untreated oral lesions are potential foci of infection.

Key words: Chronic kidney disease, Periodontal disease, C-reactive protein, Oral health.

ÍNDICE GERAL

I- INTRODUÇÃO	9
II- DESENVOLVIMENTO.....	13
1- INSUFICIÊNCIA RENAL CRÓNICA	13
1.1- Definição	13
1.2- Fisiologia renal.....	16
1.3- Regulação renal	16
1.4- Fisiopatologia renal	17
1.5- Estádios da insuficiência renal	18
1.6- Etiologia, complicações e fatores de risco	20
1.7- Tratamento	23
2-DOENÇA PERIODONTAL	27
2.1- Conceito	27
2.2- Etiopatogenia.....	28
2.3- Classificação.....	31
2.4- Fatores de risco	35
3- RELAÇÃO ENTRE A INSUFICIÊNCIA RENAL CRÓNICA E A DOENÇA PERIODONTAL	39
3.1- Influência da insuficiência renal no periodonto e na doença periodontal	39
3.2- Influência da doença periodontal na insuficiência renal	43
3.3- Efeitos do tratamento periodontal	45
3.4- Efeitos da insuficiência renal crónica na cavidade oral	46
3.5- Cuidados a ter no tratamento de doentes com insuficiência renal crónica	49
III- CONCLUSÃO	53
IV- BIBLIOGRAFIA	57

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Modelo conceptual da insuficiência renal crónica e as suas intervenções terapêuticas.....	20
Figura 2. O periodonto. 1- Gengiva. 2- Ligamento periodontal. 3- Osso alveolar propriamente dito 4- Cimento radicular 5- Osso alveolar.....	27
Figura 3. Problemas orofaciais comuns associados à insuficiência renal crónica ou causados pela terapia.....	48

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1. Fatores de risco principais para o desenvolvimento da insuficiência renal crónica.....	23
Tabela 2. Classificação dos estadios da periodontite.....	34
Tabela 3. Classificação dos graus de periodontite.....	35

LISTA DE SIGLAS

ADH – Hormona antidiurética
AVC – Acidente vascular cerebral
DP – Doença periodontal
DRC – Doença renal crónica
EUA – Estados Unidos da América
GBD – Global burden of disease
HD – Hemodiálise
IL-1 – Interleucina 1
IL-6 – Interleucina 6
INR- international normalized ratio
IRC – Insuficiência renal crónica
KDIGO – Kidney disease improving global outcomes
KDOQI – Kidney disease outcomes quality initiative
MPM – Metaloproteinases
PCR – Proteína C-reativa
Pg – Prostaglandinas
PMNL – Leucócitos polimorfonucleares
TFG – Taxa de filtração glomerular
TNF- α – Fator de necrose tumoral

I- INTRODUÇÃO

Os rins desempenham um papel fundamental na excreção de toxinas provenientes do metabolismo, na regulação ácido-base e na manutenção do volume de fluídos e concentração de eletrólitos. Estão também envolvidos no metabolismo e na produção de hormonas tais como a eritropoietina, prostaglandinas e vitamina D (Sekiguchi, Pannuti, Silva, Medina-Pestana, & Romito, 2012).

A redução progressiva da função renal decorrente de uma diminuição do número de nefrónios funcionais e uma baixa taxa de filtração glomerular (TFG) provocam uma condição irreversível, a insuficiência renal crónica (IRC) (Sekiguchi et al., 2012).

A IRC é um problema mundial de saúde pública (National Kidney Foundation, 2002). No mundo, mais de 3 milhões de pessoas são afetadas por esta condição (Castro, Herculano, Gaetti Jardim, & Costa, 2017). Caracteriza-se pela destruição progressiva das unidades funcionais dos rins, os nefrónios. As principais causas para esta deterioração são a diabetes, a glomerulonefrite, a hipertensão, a doença poliquística renal e a pielonefrite (Marakoglu, Gursay, Demirer, & Sezer, 2003).

A redução da função renal é uma ameaça à vida, e exige intervenção médica de maneira a que sejam removidos os produtos tóxicos provenientes do metabolismo. Para tal, pode-se recorrer à hemodiálise (HD) e à diálise peritoneal. No entanto, a única perspetiva de cura desta doença, ainda que relativa pois o doente continua a ser um insuficiente renal crónico, é o transplante renal (Weinert & Heck, 2011).

Os doentes com IRC têm um risco acrescido de morbilidade e mortalidade que está associado ao aumento da carga inflamatória sistémica. Consequentemente, os níveis séricos de proteína C-reativa (PCR) estão aumentados (Sharma et al., 2017).

A inflamação periodontal, quando confinada apenas à gengiva, pode ser classificada como gengivite, sendo uma condição reversível com uma higiene oral eficaz. Quando não tratada, instala-se um quadro de periodontite que, em contraste, causa destruição dos tecidos periodontais e reabsorção óssea irreversível, levando à formação de bolsas periodontais entre a gengiva e o dente (Castro et al., 2017).

A DP é definida como uma doença inflamatória crónica multifatorial caracterizada pela destruição progressiva dos tecidos de suporte do dente (Steffens & Marcantonio, 2018).

Fatores do hospedeiro tais como polimorfismos genéticos, doenças sistémicas ou abuso de medicação são determinantes na patogénese da doença periodontal, uma vez que modificam a resposta do hospedeiro para a infeção periodontal, ou alteram a sua suscetibilidade para a doença (Marakoglu et al., 2003).

As infeções orais, nomeadamente a DP, podem atuar como focos de infeção. A DP é um reservatório para bactérias gram negativas e mediadores inflamatórios tais como TNF- α , PGE 2 e IL-1 β , que afetam a condição sistémica do doente. A resposta dos patógenos periodontais desencadeia uma resposta imuno-inflamatória de destruição tecidual e, consequentemente, leva à criação de uma carga inflamatória sistémica secundária e à disseminação dos patógenos periodontais e dos seus produtos como os lipopolissacarídeos (LPS) e as citocquinas. Estes estimulam o aumento da produção da PCR (Chhokra, Manocha, Dodwad, Gupta, & Vaish, 2013).

A prevalência de IRC está a aumentar a nível global, e há estudos que sugerem que a DP pode contribuir para o declínio da função renal (Kapellas, Singh, Bertotti, Nascimento, & Jamieson, 2018).

Já existe evidência da associação entre as bactérias orais e doenças sistémicas como a endocardite bacteriana, doenças cardiovasculares, aterosclerose e doenças pulmonares (Artese, Sousa, Luiz, Sansone, & Torres, 2010).

A IRC e a DP apresentam uma relação bidirecional. A presença duma incrementa a probabilidade de ocorrência da outra (Wahid et al., 2013), resultando num sistema de mediadores inflamatórios que exacerbam a desordem metabólica dos pacientes em questão (Castro et al., 2017). Da mesma forma que, o controlo da IRC pode melhorar o prognóstico do doente periodontal, também o tratamento periodontal pode ser benéfico ao controlo da progressão da IRC (Wahid et al., 2013).

Diferentes hipóteses de estudo foram formuladas, ainda assim, os mecanismos através dos quais esta relação ocorre não são totalmente conhecidos (Wahid et al., 2013). No entanto, algumas hipóteses serão apresentadas neste trabalho.

Fatores de risco para a IRC incluem idade aumentada, hipertensão arterial, diabetes não controlada, tabagismo e inflamação sistémica. Por sua vez, tabagismo, idade aumentada e diabetes foram identificados como sendo fatores de risco para a DP (Kapellas et al., 2018).

A DP aumenta a carga inflamatória sistémica, agravando a condição renal dos doentes em hemodiálise (HD), modificando os níveis de albumina sérica e PCR. Dado que a hipoalbuminemia aumenta o risco de morte nos doentes com IRC, deve ser evitada através da redução da carga inflamatória sistémica. O tratamento periodontal pode ser uma possível intervenção para essa redução e consequentemente melhorar a qualidade de vida destes doentes (Wahid et al., 2013).

A IRC, como muitas outras doenças sistémicas, tem associados problemas ao nível da cavidade oral, decorrentes da doença em si ou do tratamento, ou de ambas. Consequentemente, lesões orais não tratadas podem piorar a progressão e o prognóstico destes doentes (Oyetola, Owotade, Agbelusi, Fatusi, & Sanusi, 2015).

A importância dos cuidados orais nos doentes com doenças sistémicas, incluindo a IRC, é conhecida. Muitos doentes com IRC apresentam lesões orais relacionadas com a doença. No entanto, a atenção para a saúde oral destes doentes tem sido negligenciada, principalmente em países desenvolvidos onde há uma maior prevalência desta doença. (Oyetola et al., 2015).

Barros, Cordova, Velandia, & Souza (2014), avaliaram a saúde periodontal de doentes em tratamento de diálise e concluíram que havia uma associação entre a severidade da DP e uma maior duração do tratamento. Uma explicação para estes resultados é a condição psicológica em que estes doentes se encontram, bem como o estilo de vida controlado que levam. Fatores psicossociais como a depressão, que muitas vezes acompanha estes doentes, levam à diminuição dos cuidados de higiene oral e consequentemente a uma maior acumulação de placa bacteriana, favorecendo a progressão da DP.

Os cuidados médico-dentários dos pacientes com IRC são complexos devido às consequências sistémicas da doença, nomeadamente anemia, hemorragias e doenças cardiovasculares e endócrinas. No entanto, o uso de protocolos de tratamento para estes doentes podem tornar os cuidados de saúde oral seguros e eficazes (Proctor, Kumar, Stein, Moles, & Porter, 2005).

Cerca de 42% dos nefrologistas, não avaliam a cavidade oral destes doentes. Consequentemente, acabam por dificultar o encaminhamento dos seus pacientes e a procura de ajuda junto dos profissionais de Medicina Dentária. Deste modo, sabe-se que apenas em 30% dos doentes observados por nefrologistas são enviados para a realização de tratamento dentário (Bastos et al., 2011).

II- DESENVOLVIMENTO

1- INSUFICIÊNCIA RENAL CRÔNICA

1.1- Definição

A insuficiência renal crônica (IRC) é um problema grave de saúde pública que pode culminar em falência renal, doenças cardiovasculares e até mesmo morte prematura. Tem uma prevalência maior em populações minoritárias e desfavorecidas e estima-se que afete mais de 10% da população mundial (Grubbs et al., 2017; Shin, 2017).

Devido ao aumento da sua prevalência, da sua incidência e do impacto económico que tem na saúde pública, trata-se de uma preocupação crescente a nível mundial (K. M. Nylund et al., 2018).

Verifica-se uma maior prevalência nos homens do que nas mulheres (Weinert & Heck, 2011). Existem disparidades relacionadas com as populações na progressão da IRC. Por exemplo, os negros têm um risco aumentado de 3,0 vezes e os hispânicos de 1,4 vezes de evoluir para a doença renal em estadio terminal, comparativamente aos seus homólogos caucasianos (Grubbs et al., 2017).

Esta é uma das principais doenças não transmissíveis, juntamente com a diabetes mellitus, as doenças cardiovasculares, as doenças pulmonares e a osteoporose. Espera-se que até 2020, 7 em cada 10 mortes seja devido a este grupo de doenças nos países desenvolvidos (Wahid et al., 2013).

Indivíduos adultos, em estadio terminal de insuficiência renal crônica têm um risco anual acrescido de 10-20% de taxa de mortalidade (National Kidney Foundation, 2002; Ruospo et al., 2017). Além disso têm sintomas intensos de fadiga, noctúria, poliúria, anorexia e distúrbios do sono (National Kidney Foundation, 2002; Weinert & Heck, 2011).

A diabetes mellitus é a causa mais comum para a IRC. No entanto, há outros fatores etiológicos conhecidos, tais como: hipertensão, doenças autoimunes, glomerulonefrite, doença poliquística renal, doença aterosclerótica renovascular, uropatia obstrutiva e pielonefrite crónica (K. M. Nylund et al., 2018; Ruokonen et al., 2017).

Na IRC ocorre perda de função glomerular, tubular e endócrina dos rins. Como consequência, há uma alteração na excreção dos produtos finais do metabolismo. Tal facto leva a um estado de urémia devido à progressiva deterioração da função renal, de forma irreversível, em consequência de doenças primárias e secundárias. (Pupo, Parizoto, Gonzaga, & Lopes, 2010). Além disso, leva também a uma insuficiente eliminação de água e eletrólitos e provoca alterações na secreção hormonal, tais como a eritropoietina, a renina, a prostaglandina e a Vitamina D em forma ativa (Sreeram, Suryakar, Dani, & Khedkar, 2012).

As *guidelines* para definir e classificar a insuficiência renal crónica foram introduzidas pela *National Kidney Foundation* (NKF) *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative* (KDOQI) em 2002, e foram depois adotadas com pequenas alterações pelo grupo internacional de *guidelines Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO) em 2004. Estas *guidelines* permitiram não só uma melhoria na comunicação entre profissionais de saúde como também auxiliar na intervenção nos diferentes estadios da doença. Além disso, alteraram o conceito de doença renal. Esta passou de uma condição clínica pouco frequente, que põe em risco a vida do doente e que requer tratamento por um nefrologista especializado para a uma condição mais comum, de severidade variável, merecedora da atenção de profissionais de todas as especialidades e que requer estratégias de diagnóstico precoce, tratamento e prevenção.

Segundo estas entidades, a doença renal crónica (DRC) é um grupo heterogéneo de doenças, caracterizado por alterações na função e na estrutura renal. Manifesta-se de inúmeras maneiras dependendo da severidade e da sua causa ou causas (National Kidney Foundation, 2002).

Define-se pela presença de lesão renal ou pela diminuição da função renal por pelo menos três meses, independentemente da etiologia. A persistência deste quadro leva à necessidade de diferenciar IRC de doença renal aguda. Lesão renal relaciona-se com anomalias patológicas, que podem ser diagnosticadas através de uma biópsia renal ou ecografia renal, ou através de marcadores como sedimentos urinários anormais ou aumento das taxas da excreção de albumina na urina. A função renal diminuída relaciona-se com uma redução na taxa de filtração glomerular, que é geralmente diagnosticada pela creatinina sérica e por uma das muitas equações disponíveis para diagnóstico, como por exemplo a de *Cockcroft-Gault* (Bastos & Kirsztajn, 2011; National Kidney Foundation, 2002).

A TFG (taxa de filtração glomerular) é o melhor indicador da função renal, tanto em saúde como em doença. A TFG num adulto saudável situa-se aproximadamente nos 125mL/min/1.73 m². Uma redução de 15mL/min/1.73m² é considerada como falência renal.

A IRC define-se então por uma TFG < 60mL/min/1.73 m² de superfície corporal, com ou sem lesão renal, por mais de 3 meses. Independentemente da sua etiologia, quando se atinge um determinado nível de destruição dos nefrónios e da diminuição da função renal, os nefrónios remanescente entram num processo de esclerose irreversível que leva a uma redução progressiva da TFG (National Kidney Foundation, 2002).

A IRC é geralmente silenciosa e assintomática nos seus estadios primários. Os sintomas tendem a aparecer em estadios mais avançados associados a outros tipos de complicações (Roso et al., 2013). Estas, além das mais comumente detetadas do foro hormonal e metabólico, como a anemia e o hiperparatiroidismo, incluem também um risco acrescido de intoxicação sistémica por medicamentos, infeções, doença cardiovascular e comprometimento físico e cognitivo. Muitas destas complicações podem levar à morte antes que a IRC seja detetada (National Kidney Foundation, 2002).

1.2- Fisiologia renal

Os rins são um órgão par, fazem parte do sistema urogenital, que é composto por um conjunto de órgãos com função genital e urinária. Os órgãos urinários são os rins e as vias urinárias, que englobam os ureteres, os cálices, a uretra e a bexiga (Santos et al. 2011).

A unidade anatômica e fisiológica dos rins é o nefrônio e estima-se que cada rim tenha cerca de um milhão. A função principal dos rins é manter a homeostase do organismo. Para isso, filtram cerca de 190 litros de sangue por dia, que chegam a estes através das artérias renais e eliminam cerca de dois litros de líquidos presentes em excesso e resíduos, na forma de urina. Os mesmos mantêm então o equilíbrio eletrolítico e ácido-base, mantendo o pH do sangue, através de algumas substâncias como a água, o potássio, a glicose, o sódio, o fósforo, o cálcio e a ureia. Através da modulação da excreção de água e sais minerais regulam o volume de fluidos corporais. Além disso, eliminam medicamentos e toxinas, em particular a ureia, presente no sangue devido à produção de urina (Weinert & Heck, 2011).

Outro papel fundamental deste órgão é a sua função endócrina. Produzem hormonas essenciais para o funcionamento do organismo. A eritropoietina, estimuladora da medula óssea para a produção de hemácias; Vitamina D ativa, fundamental no metabolismo ósseo e do fósforo e cálcio e a renina, hormona indispensável ao sistema renina-angiotensina-aldosterona, controlando a pressão arterial (Weinert & Heck, 2011; Santos et al., 2011).

1.3- Regulação renal

O rim é o principal regulador do metabolismo hidro-eletrolítico. Para tal, está dependente da taxa de filtração glomerular, hormona antidiurética (ADH) e dos mineralo-corticóides (aldosterona) (Guevara et al., 2014).

À quantidade de filtrado glomerular produzido por minuto, dá-se o nome de taxa de filtração glomerular. Este é dependente da tensão arterial e da volémia (Guevara et al., 2014).

O eixo hipotálamo-hipofisário é responsável pela regulação da secreção da hormona antidiurética, através dos osmo-receptores do hipotálamo que são sensíveis às alterações da osmolaridade. Esta hormona tem a sua ação nos tubos renais coletores, promovendo uma maior reabsorção de água (Guevara et al., 2014).

Quanto à aldosterona, a sua secreção é regulada pelo próprio rim, através do eixo renina-angiotensina. Deste modo, uma diminuição da pressão arterial ou da volémia a nível renal, irá promover um aumento da reabsorção de sódio e uma maior excreção de potássio no tubo contornado distal (Guevara et al., 2014)

Assim, podemos afirmar que o rim tem quatro principais funções, que são elas (Guevara et al., 2014):

- Excreção dos produtos finais do metabolismo (particularmente a ureia)
- Regulação do volume sanguíneo e da concentração de eletrólitos
- Regulação da produção de eritrócitos na medula óssea através da secreção de eritropoietina
- Participação na homeostase do cálcio através da hidrolisação da Vitamina D em metabolitos ativos ou inativos.

1.4- Fisiopatologia renal

A função renal diminui com a perda da função glomerular, que pode ser causada a nível do próprio glomérulo ou pelo interstício renal. Com isto, o principal sinal clínico é a retenção de um elevado número de compostos, na sua maioria tóxicos, que deixam de ser excretados pelo rim. Estes, interagem de forma negativa com as funções biológicas. Ocorre deste modo a síndrome urémica (R. G. Craig, 2008; Raymond Vanholder et al., 2003).

De entre os sinais e sintomas que caracterizam esta síndrome, destacam-se: hálito urémico, náuseas, prurido, úlceras pépticas, vômitos, anemia e alterações na hemostase, palidez, e calcificações extra-vasculares. Além disso, a urémia pode afetar o

sistema nervoso central causando depressão, falhas de memória, coma e epilepsia. Simultaneamente pode estar associada a acidose metabólica e hipercalcemia. São descritas também alterações ao nível da produção de leucócitos, causando linfocitopenia. Isto porque, a urémia causa a supressão da resposta linfocitária, disfunção dos granulócitos e supressão da imunidade mediada por células. Tais sintomas levam a que os pacientes urémicos tenham um risco acrescido de infecção devido à imunodeficiência causada pela acumulação de toxinas (Hamid, Dummer, & Pinto, 2006).

Dado que as unidades funcionais do rim, os nefrônios, não têm a capacidade de se regenerar, quando há lesão de uma ou mais partes do rim (glomérulo, interstício, túbulos renais e vasos sanguíneos) verifica-se a presença de doença renal. Quando isto ocorre, os nefrônios existentes sofrem uma hipertrofia compensatória e isso permite ao rim manter a sua função dentro da normalidade, desde que a percentagem de nefrônios afetada não seja superior a 50%. A esta fase dá-se o nome de insuficiência renal relativa, na qual o paciente permanece assintomático, a homeostase não está alterada e apenas a TFG sofre alterações. No entanto, quando esta percentagem ultrapassa os 50%, os sintomas e sinais de insuficiência renal manifestam-se (Guevara et al., 2014).

1.5- Estádios da insuficiência renal

É de extrema importância classificar os estádios desta doença, para que o profissional de saúde possa gerir e intervir da melhor forma. Tal gestão inclui a estratificação dos riscos da progressão da doença e as suas possíveis complicações. A estratificação dos riscos é utilizada pelo médico como guia para informar sobre o tratamento mais adequado, qual a intensidade de monitorização do paciente e o seu comportamento face à doença (Fraser & Blakeman, 2016).

Os estádios da doença são então definidos segundo (National Kidney Foundation, 2002):

- A sua causa;
- As seis categorias de TFG;
- As três categorias de albuminúria, seguidamente descritas:

TFG:

Estadio 1: Afeções renais com TFG normal ou aumentado ($>90 \text{ mL/min/1.73 m}^2$)

Estadio 2: Afeções renais com leve redução na TFG ($60\text{-}89 \text{ mL/min/1.73 m}^2$)

Estadio 3a: Redução moderada na TFG ($45\text{-}59 \text{ mL/min/1.73 m}^2$)

Estadio 3b: Redução moderada na TFG ($30\text{-}44 \text{ mL/min/1.73 m}^2$)

Estadio 4: Redução severa na TFG ($15\text{-}29 \text{ mL/min/1.73 m}^2$)

Estadio 5: Falência renal (TFG ≤ 2 ou diálise)

Albuminúria:

A1- RAC $<30 \text{ mg/g}$ ($<3.4 \text{ mg/mmol}$)

A2- RAC 30 a 299 mg/g (3.4 a 34.0 mg/mmol)

A3- RAC $\geq 300 \text{ mg/g}$ ($>34.0 \text{ mg/mmol}$)

No estadio 1 e 2, uma redução na TFG por si só, não estabelece o diagnóstico, pois a TFG pode estar dentro dos valores considerados normais. Neste caso, de modo a estabelecer um diagnóstico, é necessário avaliar se se verificam um ou mais dos seguintes indicadores (Fraser & Blakeman, 2016):

- Albuminúria (Excreção de albumina $>30 \text{ mg/24 horas}$ ou a razão albumina: creatinina $>30 \text{ mg/g}$ [$>3 \text{ mg/mmol}$])
- Sedimentos anormais na urina
- Eletrólitos ou outras anomalias devido a distúrbios tubulares
- Anomalias histológicas
- Anomalias estruturais detetadas por imagiologia
- Historial de transplante renal, quando aplicável

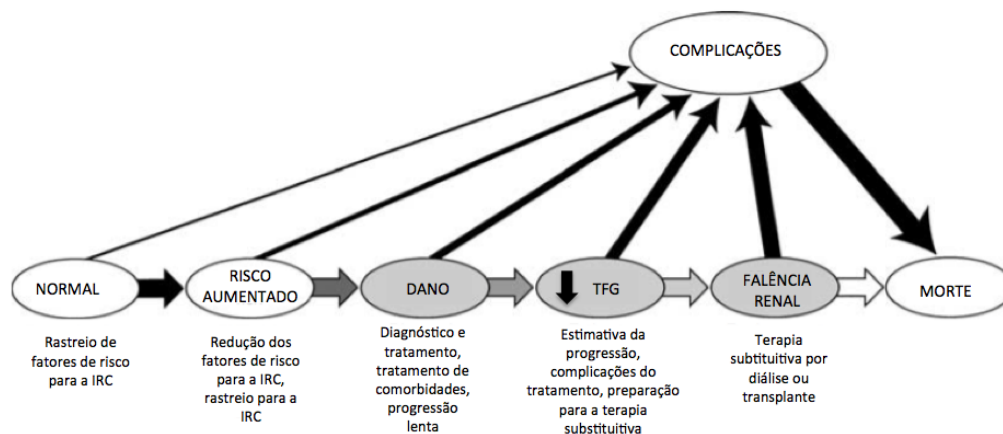


Figura 1- Modelo conceptual da insuficiência renal crónica e as suas intervenções terapêuticas (Adaptada de National Kidney Foundation, 2002)

As esferas cinzentas representam os estadios da IRC. As esferas brancas representam potenciais antecedentes ou consequências da IRC. As intervenções propostas em cada estadio são definidas em baixo de cada um. Indivíduos aparentemente normais devem ser rastreados para a IRC, bem como os indivíduos que apresentam um risco aumentado (National Kidney Foundation, 2002).

1.6- Etiologia, complicações e fatores de risco

A IRC apresenta diversas possíveis etiologias, nomeadamente a glomerulonefrite crónica; doenças metabólicas, como a diabetes mellitus; pielonefrite; doenças vasculares; hipertensão arterial crónica; doença renal poliquística; doenças autoimunes; uropatia; doenças do tecido conjuntivo e cálculos renais. Podem ser causas desta doença também: a intoxicação por abuso de analgésicos ou anti-inflamatórios não esteróides; doenças vasculares do colagénio; lúpus eritematoso e poliartrite nodosa (Fraser & Blakeman, 2016; Hamid et al., 2006; Weinert & Heck, 2011).

Nos países mais desenvolvidos, as principais causas atribuídas a esta condição são a diabetes, a hipertensão e a obesidade. Na Finlândia, a causa que leva mais pacientes em fase terminal de doença renal a efetuarem tratamento de diálise é a nefropatia diabética (K. Nylund et al., 2015).

A pré-diabetes é um alto fator de risco para desenvolver diabetes tipo II, e consequentemente a nefropatia diabética (Chang et al., 2017).

Há quatro grupos bem definidos de doentes em risco de desenvolver DRC (Gordan, 2006):

1. Hipertensos
2. Diabéticos
3. Doenças Cardiovasculares
4. Familiares de doentes com IRC

Outros fatores de risco, não menos importantes, incluem:

1. Hiperlipidemia
2. Consumo de proteínas
3. Obesidade
4. Proteinúria
5. Fatores étnicos e pobreza

O aumento da prevalência da IRC é principalmente atribuído ao aumento da prevalência de doenças crônicas tal como a Diabetes Mellitus tipo II. A principal causa de morte destes doentes são complicações a nível arterial, nomeadamente enfarte do miocárdio. A alta prevalência da Diabetes Mellitus, alterações no metabolismo das lipoproteínas e hipertensão contribuem para o aumento do risco cardiovascular desta população (R. G. Craig, 2008).

A hipertensão arterial pode ser uma etiologia ou uma consequência da IRC. Como consequência, pode-se desenvolver concomitantemente com a progressão da falência renal e pode levar a um desenvolvimento mais rápido desta falência, assim como culminar numa doença cardiovascular (National Kidney Foundation, 2002).

As doenças cardiovasculares, normalmente acompanhadas por aterosclerose e complicações infecciosas são a maior causa de morte nos pacientes com IRC (Akar, Akar, Carrero, Stenvinkel, & Lindholm, 2011).

Segundo R. Vanholder et al. (2005), os pacientes submetidos a diálise com mais

de 75 anos têm um risco 5 vezes maior de morrer por doença cardiovascular. Este risco aumenta cerca de 375 vezes em pacientes com idades entre os 25 e os 35 anos. Em pacientes em estadio terminal (estadio 5), há um risco 6 vezes maior de morte por acidente vascular cerebral (AVC). Além disso, neste estudo, concluíram que os pacientes com IRC têm uma progressão notoriamente mais rápida, da degradação vascular e que esse processo começa em estadios muito primários da falência renal, muito antes do paciente chegar ao tratamento de diálise.

Outra possível complicação da IRC, com uma alta prevalência é a aterosclerose. Esta define-se por uma inflamação crônica dos vasos sanguíneos, que se caracteriza pela presença de placas de ateroma na sua túnica íntima e que pode levar à sua obstrução (Sarnak et al., 2003). As complicações que advêm desta doença cardiovascular, como por exemplo o enfarte do miocárdio, paragem cardíaca, e o AVC, representaram 44% das causas de morte para estes doentes em 2003. A infeção foi a segunda causa mais comum de mortalidade (R. G. Craig, 2008). Por se tratar de uma doença inflamatória, qualquer situação que leve à inflamação pode contribuir para a aterosclerose (Scannapieco & Cantos, 2016).

Em doentes com IRC, a mortalidade está altamente associada com o aumento da carga inflamatória, demonstrado pelo fato que um aumento da proteína C-reativa (PCR), uma proteína da fase aguda e um marcador inflamatório sistémico, é um fator de risco *major* para prever as complicações ateroscleróticas e todas as causas de mortalidade nesta população (R. G. Craig, 2008).

Da progressão desta doença pode também resultar a osteodistrofia renal e alterações no metabolismo do cálcio e do fósforo (National Kidney Foundation, 2002).

A osteodistrofia ocorre devido ao défice de Vitamina D produzida pelo rim. Disso resulta um aumento dos níveis séricos de cálcio e calcitriol como resposta a uma maior produção e excreção da hormona paratiroideia e uma diminuição dos níveis sanguíneos de fósforo devido à diminuição da clearance renal (Hamid et al., 2006). A diminuição da absorção de cálcio dá origem ao hiperparatiroidismo secundário. Como manifestações clínicas destacam-se deficiências esqueléticas, fraturas espontâneas, calcificações extra-ósseas e necroses assépticas (Weinert & Heck, 2011).

Devido à diminuição da produção de eritropoietina endógena, estima-se que a anemia esteja presente em 90% dos pacientes em estádios avançados (4 e 5) da IRC (Vilela et al., 2011).

A National Kidney Foundation (2002) estabeleceu, de modo a identificar mais facilmente os pacientes que estão em alto risco de desenvolver IRC, quatro tipos de fatores de risco. São eles: os fatores de suscetibilidade, os desencadeantes, os de progressão e os de doença avançada (Levey et al., 2005) (Tabela 1)

Tipo	Definição	Exemplo
Fatores de suscetibilidade	Suscetibilidade aumentada para a lesão renal	Idade avançada, história familiar
Fatores desencadeantes	Desencadeiam diretamente lesão renal	Diabetes, pressão arterial aumentada, doenças autoimunes, glomerulonefrites, nefropatias túbulo-intersticiais, doenças cardiovasculares, doenças hereditárias, infeções sistémicas
Fatores de progressão	Agravam a lesão renal e causam um declínio mais célere da função renal	Aumento da proteinúria, fumador, obesidade, baixo controlo glicémico na Diabetes
Fatores de doença avançada	Aumentam a morbilidade e mortalidade na fase final da IRC	Menos doses de diálise, encaminhamento tardio, anemia

Tabela 1: Fatores de risco principais para o desenvolvimento da insuficiência renal crónica (Adaptado de Levey et al., 2005)

1.7- Tratamento

Idealmente, o tratamento da IRC assenta em 3 princípios (Bastos & Kirsztajn, 2011):

- Diagnóstico precoce
- Encaminhamento para um Médico nefrologista
- Medidas de preservação da função renal

O tratamento da IRC depende do seu estado de evolução. Este pode ser conservador

ou de substituição da função renal. O tratamento conservador consiste em medicação, dieta adequada e limitação da ingestão hídrica (Roso et al., 2013). A medicação geralmente é feita com bicarbonato de sódio para diminuir a acidose e 1,25-dihidroxitamina D, também conhecida como calcitrol para tratar a hipocalcemia (Rossi & Glick, 1996).

No entanto, em estádios muito avançados da doença a lesão grave dos rins exige intervenção médica para que se removam os produtos finais resultantes do metabolismo assim como que sejam restaurados os valores ideais e o equilíbrio dos fluídos corporais. Tais exigências são parcialmente obtidas (10-20%) por diálise, quando se atinge o estágio final da insuficiência. No entanto, esta é considerada um tratamento substitutivo crônico paliativo, uma vez que tem uma ação muito inferior à executada pelos rins e nunca irá restabelecer a sua função (Marakoglu et al., 2003).

Podem-se considerar dois tipos de diálise: a hemodiálise (HD) e a diálise peritoneal (DP), sendo que a última pode ser feita em duas modalidades diferentes. A diálise peritoneal ambulatoria contínua, que exige quatro trocas de aproximadamente dois litros de sangue por dia e a diálise peritoneal automática, na qual as trocas se realizam automaticamente por uma máquina que funciona durante o sono (Weinert & Heck, 2011).

A diálise substitui duas importantes funções renais: a remoção de solutos e a remoção de líquido, mas não substitui a função endócrina, e, portanto, não controla distúrbios como o hiperparatireoidismo secundário, a osteodistrofia e a anemia (Azevedo, Azevedo, & Manhães, 2015).

O correto funcionamento dos rins possibilita a ingestão de uma grande diversidade de alimentos, vitaminas, medicamentos e fluídos, sem o risco de ocorrência de toxicidade (Sreeram et al., 2012). Deste modo, a dieta, que deve ser hipoproteica, é também uma parte integrante do tratamento, dado que o tipo de nutrientes que o paciente ingere permite diminuir os efeitos nocivos da doença, uma vez que o desequilíbrio ácido-base e os distúrbios metabólicos causados pela doença, podem afetar a excreção e absorção de nutrientes. No entanto, a diálise favorece a desnutrição, sendo esta uma possível causa para o aparecimento de quadros infecciosos (Weinert &

Heck, 2011).

A desnutrição proteico-calórica em doentes submetidos a diálise tem uma prevalência que pode variar de 10% a 54%, dependendo do parâmetro que foi usado para a sua avaliação. Um estudo realizado que analisou a esperança de vida de doentes em diálise, concluiu que níveis inferiores a 2,5g/dL de albumina sérica estavam associados a um risco aumentado de morte, tanto na HD como na diálise peritoneal. O estado nutricional destes doentes é de extrema importância, pois é um fator de risco para a morbidade e mortalidade nesta população (Dos Santos, Draibe, Kamimura, & Cuppari, 2004).

Deixar de fumar ou perder peso, em caso de obesidade, são algumas alterações que podem contribuir para uma melhoria no estilo de vida destes doentes (Weinert & Heck, 2011).

No entanto, a única perspectiva de cura, ainda que relativa, é o transplante renal, que pode ser conseguido através da doação de órgãos ou de um transplante a partir de familiar vivo (Weinert & Heck, 2011). Este é considerado o tratamento de eleição para a doença renal em estadios terminais dado que aumenta a esperança média de vida e melhora a sua qualidade. A relação custo/benefício é ainda mais vantajosa comparativamente ao verificado na diálise (K. M. Nylund et al., 2018).

Ainda que seja o tratamento de eleição, o transplante renal acarreta também algumas desvantagens, inclusive: o aumento da suscetibilidade a infeções oportunistas devido à imunossupressão após o transplante; hipertensão e tendência do rim transplantado diminuir a sua função com o passar dos anos, chamada de nefropatia crónica do transplante (Castro et al., 2017; R. G. Craig, 2008).

2-DOENÇA PERIODONTAL

2.1- Conceito

A doença periodontal trata-se de uma doença infecto-inflamatória que afeta os tecidos de suporte do dente, isto é, o periodonto (Kapellas et al., 2018). Este é composto pelos seguintes tecidos: gengiva, cemento radicular, ligamento periodontal e osso alveolar (Lindhe, Lang, Karring, 2017).

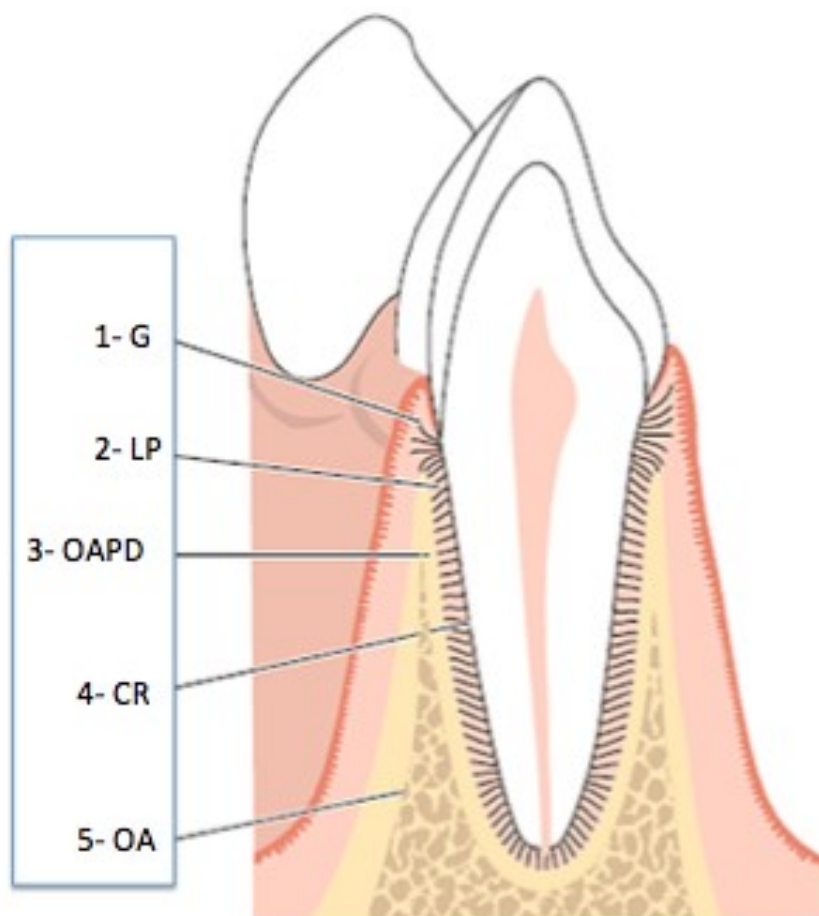


Figura 2- O periodonto. 1-Gengiva. 2-Ligamento periodontal. 3- Osso alveolar propriamente dito 4- Cemento radicular 5-Osso alveolar (Adaptada de Lindhe et al., 2017)

O osso alveolar é formado por osso alveolar propriamente dito, que também pode ser chamado de osso alveolar fasciculado e pela sua continuação, o processo alveolar. Forma assim uma fina placa óssea que reveste o alvéolo (Lindhe et al., 2017).

A função primordial do periodonto é a união do dente ao tecido ósseo e a manutenção da integridade da mucosa mastigatória (K. M. Nylund et al., 2018).

A doença periodontal é a condição inflamatória crônica mais comum na população mundial (R. F. Almeida et al., 2006). Afeta aproximadamente metade da população mundial. Estima-se que a prevalência na população idosa com idades entre os 60 e os 74 anos seja de 70% (K. Nylund et al., 2015).

Caracteriza-se pela destruição localizada dos tecidos de suporte do dente. Nos casos mais severos leva à perda de peças dentárias (Kapellas et al., 2018).

É causada por micro-organismos colonizadores da superfície dentária, na margem gengival ou a nível subgengival (Lindhe et al., 2017).

Atualmente podem-se distinguir três grandes grupos desta doença. A gengivite, que é reversível, a periodontite e outras condições que afetam o periodonto. A periodontite é a forma irreversível e destrutiva da doença, que afeta cerca de 50% dos adultos e mais de 60% da população com idade superior 65 anos (Chapple & Genco, 2013).

2.2- Etiopatogenia

A desregulação do sistema imuno-inflamatório do hospedeiro é responsável por grande parte da destruição dos tecidos periodontais, devido a uma resposta inflamatória provocada pela presença de bactérias anaeróbias predominantemente gram-negativas e dos seus produtos. Por essa razão, define-se como uma doença sujeito e sito-específica. A sua evolução é contínua, uma vez que é crônica, e pode ter períodos de recrudescimento e de remissão. Além disso, as características morfológicas dos tecidos afetados, favorecem a sua progressão. Pode também ser influenciada por fatores biológicos, comportamentais e de risco (R. F. Almeida et al., 2006).

As doenças periodontais têm características comuns com outras doenças infecciosas, tais como um indivíduo poder apresentar espécies de micro-organismos patogénicos, mas não ter a doença manifestada. Pode-se então constatar que, tal como

noutras doenças desta natureza, na doença periodontal, um micro-organismo patogénico é necessário para que ocorra a doença, mas não é suficiente para que esta se manifeste (Lindhe et al., 2017)

No entanto, há uma característica que apenas é encontrada na doença periodontal, que tem como causa uma particularidade. O dente, que é uma estrutura mineralizada, atravessa os tecidos, deixando uma parte exposta ao meio externo, e outra no interior do tecido conjuntivo (Lindhe et al., 2017).

As manifestações clínicas diferem de indivíduo para indivíduo, sendo que dependem do perfil morfológico dos micro-organismos e da capacidade de resistir à destruição por parte do hospedeiro (R. F. Almeida et al., 2006).

Para que a doença se manifeste é necessário que se reúnam um conjunto de fatores simultaneamente. Assim, o hospedeiro deve ser suscetível à doença, tanto sistémica como localmente. Além disso, o local deve conter micro-organismos que favoreçam o aparecimento da infeção e tem que levar à expressão dos fatores de virulência do organismo patogénico (Lindhe et al., 2017).

Numa fase inicial, após a acumulação de placa bacteriana, como resposta à agressão provocada pelas bactérias, dá-se a resposta inflamatória local. Esta advém do sistema imunitário inato (Cochran, 2008) e provém de um desequilíbrio entre as defesas do hospedeiro e as bactérias. Tal desequilíbrio leva à formação de exsudado inflamatório com modificações vasculares e manifesta-se na forma de gengivite. Esta resposta varia consoante o potencial patogénico das bactérias e a eficácia protetora do

processo inflamatório, e crê-se que seja a causa principal para as diferenças encontradas entre indivíduos na suscetibilidade à doença periodontal (R. F. Almeida et al., 2006).

Histologicamente, no início da formação da placa bacteriana encontram-se predominantemente bactérias anaeróbias facultativas e gram-positivas aeróbias, como por exemplo *Porphyromonas gingivalis* e *Streptococcus* (Ronald G. Craig, Spittle, & Levin, 2002).

Clinicamente, verifica-se a alteração da coloração da gengiva, hemorragias e edema. A vasculite dos vasos sanguíneos pequenos permite aos produtos bacterianos, em especial os lipopolisacarídeos (LPS), atravessarem o epitélio juncional para aceder ao tecido conjuntivo, e em consequência, aos vasos sanguíneos. Em termos estruturais, a gengivite facilita aos agentes bacterianos agressores e/ou aos seus produtos, um maior acesso às áreas subgengivais, promovendo assim a fragilização das estruturas periodontais e a possível formação de bolsas periodontais (R. F. Almeida et al., 2006).

O fato de estarem presentes os LPS, provoca a mobilização dos leucócitos polimorfonucleares (PMNL) para local da inflamação periodontal. A função destas células é neutralizar a ação bacteriana, evitando a evolução do quadro infeccioso (Genco, 1996).

No entanto, se o processo inflamatório não for interrompido, de forma a reverter a inflamação, poderá desencadear a instalação de um quadro de periodontite. A conversão de gengivite para periodontite está associada ao aumento de *Bacteroides forsythus*, *Campylobacter rectus* e *selenomonas noxia* (Ronald G. Craig et al., 2002).

Clinicamente, resulta numa perda óssea e numa migração apical do epitélio juncional. Como já havia sido referido, as características morfológicas dos tecidos afetados, promovem a progressão desta doença. O epitélio longo de união apresenta uma menor resistência às bactérias, o que mantém a inflamação. A perpetuação deste processo culmina na destruição dos elementos integrantes do periodonto (R. F. Almeida et al., 2006).

Verifica-se nesta fase a presença de bolsas periodontais, retração gengival e, no limite, perda de dentes. Tal desfecho irá afetar a capacidade do paciente para se alimentar, o que terá um impacto na saúde geral (Teeuw, Gerdes, & Loos, 2010).

Histologicamente, os agentes patogénicos e os seus produtos tóxicos, estimulam os neutrófilos, os fibroblastos, as células epiteliais e os monócitos. A destruição do colagénio dá-se pelas metaloproteinases (MPM), secretadas pelos neutrófilos. As outras células já mencionadas, estimulam a libertação de prostaglandinas (Pg), em especial as

PgE₂, que consequentemente promovem a liberação de citocinas, que incluem a interleucina 1 (Il₁), interleucina 6 (Il₆) e fator de necrose tumoral (TNF- α). As citocinas inflamatórias por sua vez estimulam os hepatócitos a produzir proteínas da fase aguda, nomeadamente a PCR (R. F. Almeida et al., 2006) .

A liberação das citocinas, leva a que ocorra uma propagação da inflamação no tecido gengival. Quando o hospedeiro perde a capacidade de combater, e encapsular o local da inflamação, estas estendem-se ao osso alveolar, levando à sua reabsorção devido à estimulação que provocam a nível dos osteoclastos (Cochran, 2008). Estas células exercem também uma ação indireta, por estimulação das MPM, que leva à lise do colagénio (R. F. Almeida et al., 2006).

2.3- Classificação

A classificação das doenças periodontais tem vindo a sofrer alterações ao longo dos anos. Em 1999 foram classificadas em 8 categorias as doenças periodontais pela *American Academy of Periodontology*. São elas (Wiebe & Putnins, 2000):

- Doenças gengivais
- Periodontite crónica
- Periodontite agressiva
- Periodontite como manifestação de doenças sistémicas
- Doenças periodontais necrosantes
- Abscessos do periodonto
- Periodontite associada a lesões endodônticas
- Deformidades e condições desenvolvidas ou adquiridas

Esta foi a classificação utilizada até ao presente. No entanto, em 2018, foi lançado nos Estados Unidos, o *Proceedings* do Workshop Mundial para a Classificação das Doenças Condições Periodontais e Peri-Implantares. Esta classificação veio substituir a da *American Academy of Periodontology*, usada até então (Steffens & Marcantonio, 2018).

As doenças periodontais foram então classificadas da seguinte forma (Steffens &

Marcantonio, 2018):

1. Saúde periodontal, condições e doenças gengivais, subdividido em:

1.1. Saúde periodontal e saúde gengival

A. Saúde clínica num periodonto íntegro.

Define-se clinicamente por não haver perda de inserção, uma profundidade de sondagem inferior a 3mm, sangramento à sondagem em menos de 10% das localizações e por não haver perda óssea radiográfica.

B. Saúde clínica gengival num periodonto reduzido

- Paciente com periodontite estável
- Paciente sem periodontite

1.2. Gengivite induzida pelo biofilme

A. Associada somente ao biofilme dental

B. Mediada por fatores de risco sistêmicos ou locais

C. Associada a medicamento para aumento de tecido gengival

1.3. Doenças gengivais não induzidas pelo biofilme

2. Periodontite, subdividido em:

2.1. Doenças periodontais necrosantes

2.2. Periodontite

Caracteriza-se clinicamente por:

- Perda de inserção detetada numa ou mais localizações interproximais não adjacentes; ou
- Perda de inserção de 3mm ou mais na face vestibular ou lingual/palatina em pelo menos 2 dentes sem que seja por causa de: 1) recessão gengival de origem traumática; 2) cárie dentária que se estende até à zona cervical do dente; 3) presença de perca de inserção na face distal de um segundo molar e associado ao mau posicionamento ou à extração do terceiro molar; 4) lesão endoperiodontal a drenar pelo periodonto marginal; ou 5) fratura radicular vertical.

2.3. Periodontite como manifestação de doenças sistêmicas

3. Outras condições que afetam o periodonto, subdividido em:

3.1. Manifestações periodontais de doenças ou condições sistêmicas (doenças ou

condições sistêmicas que afetam os tecidos periodontais de suporte)

3.2. Abscessos periodontais e lesões endoperiodontais

3.3. Condições e deformidades mucogengivais

3.4. Fatores relacionados ao dente e às próteses

Na atual classificação, a periodontite classificada segundo o seu grau e o seu estadio. A classificação dos estadios relaciona-se com a severidade da doença. A classificação dos estadios (I, II, III, IV) relaciona-se com a severidade da doença. A característica determinante para a evolução dos estadios é a perda de inserção. Na ausência desta utiliza-se a perda óssea radiograficamente. Existem fatores que modificam o estadio, como a presença de lesões de furca ou mobilidade avançada. O estadio não deve diminuir em pacientes tratados (Steffens & Marcantonio, 2018).

Em todos os estadios, deve classificar-se também quanto à sua extensão: localizada (até 30% dos dentes afetados), generalizada (30% dos dentes afetados ou mais) ou padrão molar/incisivo (Steffens & Marcantonio, 2018).

Estadio	Característica determinante	Características secundárias	Fatores que modificam o estadio/de complexidade
Estadio I	1-2mm de perda de inserção interproximal no pior sítio ou perda radiográfica no terço coronal (<15%)	Profundidade de sondagem de até 4mm, sem perda dental devido à periodontite e padrão de perda óssea horizontal	
Estadio II	3-4mm de perda de inserção interproximal no pior sítio ou perda radiográfica no terço coronal (15-33%)		Profundidade de sondagem de até 5mm, sem perda de dentes devido à periodontite e padrão de perda óssea horizontal
Estadio III	5mm ou mais de perda de inserção interproximal no pior		Profundidade de sondagem de 6mm ou mais, com perda de

	sítio ou perda óssea radiográfica estendendo-se até à metade ou ao terço apical da raiz		dentes devido à periodontite em até 4 dentes. Pode haver perda óssea vertical até 3 mm, lesões de furca de grau II ou III e defeito de rebordo moderado
Estadio IV	5mm ou mais de perda de inserção interproximal no pior sítio ou perda óssea radiográfica estendendo-se até metade ou ao terço apical da raiz		Perda de 5 ou mais dentes devido à periodontite. Além dos fatores de complexidade descritos no estadio III, pode ocorrer: disfunção mastigatória, trauma oclusal secundário (mobilidade grau 2 ou 3), defeito de rebordo ósseo grave, problemas mastigatórios, menos de 20 dentes remanescentes (10 pares de antagonistas)

Tabela 2: Classificação dos estadios da periodontite (Adaptado de Steffens & Marcantonio, 2018)

O grau traduz o risco, ou as evidências, da progressão da doença e os seus efeitos na saúde sistêmica. Numa primeira instância, todos os pacientes com periodontite devem ser considerados grau B, e esse grau é modificado (para A ou C) consoante: 1) evidências diretas de progressão; ou 2) evidências indiretas. Após determinado o grau da periodontite pela evidência de progressão, este pode ser modificado pela presença de fatores de risco (diabetes mellitus e tabagismo) (Steffens & Marcantonio, 2018).

Grau	Característica determinante	Características secundárias	Fatores de risco que podem modificar o grau
Grau A	Evidência direta de não	Pacientes com grande	Sem fatores de risco

	progressão de perda de inserção durante 5 anos ou indireta de perda óssea de 0,25mm por ano	acumulação de biofilme, mas pouca destruição periodontal	(tabagismo ou diabetes mellitus)
Grau B	Evidência direta de progressão inferior a 2mm em 5 anos ou indireta de perda óssea de 0,25-1mm por ano	Destruição compatível com depósitos de biofilme	Fumadores de menos de 10 cigarros por dia ou HbA1c < 7% em pacientes com diabetes mellitus
Grau C	Evidência direta de progressão igual ou superior a 2mm em 5 anos ou indireta de perda óssea superior a 1mm por ano	A destruição excede o esperado para a quantidade de biofilme. Padrões clínicos específicos sugerem períodos de rápida progressão e/ou instauração precoce da doença	Tabagismo (10 ou mais cigarros por dia) ou pacientes com diabetes mellitus com HbA1c ≤ 7%

Tabela 3: Classificação dos graus de periodontite (Adaptado de Steffens & Marcantonio, 2018)

2.4- Fatores de risco

Durante muitos anos, as investigações desta doença incidiam muito na chamada “resistência”. Esta seria a suscetibilidade inata do hospedeiro (Lindhe et al., 2017). Estava estabelecido que todos os indivíduos apresentavam igual suscetibilidade à doença periodontal. No entanto, com o avanço tecnológico e o estudo detalhado desta condição clínica, verificou-se uma alteração de paradigma, em que se determina que existe uma suscetibilidade individual em que fatores de risco específicos modificam o início, manifestação e forma de evolução desta doença (Genco, 1996).

O início da doença e a velocidade a que progride, podem ser atribuídos a fatores ambientais (tabagismo e dieta) ou intrínsecos do hospedeiro (função e quantidade dos leucócitos; qualquer doença sistêmica ou condição que modifique a resposta imunitária)

(Lindhe et al., 2017). Estes últimos atuam modificando a resposta do hospedeiro à infecção periodontal ou alterando a sua suscetibilidade para a infecção através dos microorganismos patogênicos (Marakoglu et al., 2003).

O risco de cada indivíduo para desenvolver gengivite ou periodontite é influenciado por fatores microbiológicos, pela genética e por fatores ambientais ou comportamentais (Ronald G. Craig et al., 2002).

Um fator de risco pode ser um comportamento ou estilo de vida que um indivíduo leva, um ambiente a que se expõe ou um traço congênito ou herdado que se sabe, segundo evidências epidemiológicas, que está associado a uma determinada doença. Pode aumentar a probabilidade de uma doença se manifestar sem ser necessariamente uma causa desta. Além disso, pode ser modificado por uma intervenção, e com isso diminuir a probabilidade de que ocorra essa doença (Lindhe et al., 2017).

Segundo Lindhe et al. (2017), são reconhecidos dois tipos de fatores de risco. Os fatores não modificáveis e os modificáveis:

Fatores não modificáveis:

- Idade
- Sexo
- Raça/etnia
- Polimorfismos genéticos

Fatores modificáveis:

- Microbiota específica
- Tabagismo

Está agora incluído na Classificação Internacional de Doenças. Deve ser considerado uma desordem médica crônica e uma dependência da nicotina, e não um hábito (Steffens & Marcantonio, 2018)

- Diabetes mellitus
- Obesidade
- Osteoporose
- Infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV)

- Fatores psicossociais

Principalmente quando não controlada, a diabetes, aumenta o risco de desenvolver periodontite. Além disso, está provado também que esta condição sistêmica aumenta o índice de cárie e diminui a produção de saliva. Esta condição concomitante à IRC aumenta a suscetibilidade a processos infecciosos, tanto orais como generalizados (K. Nylund et al., 2015).

3- RELAÇÃO ENTRE A INSUFICIÊNCIA RENAL CRÔNICA E A DOENÇA PERIODONTAL

3.1- Influência da insuficiência renal no periodonto e na doença periodontal

Várias doenças e condições sistêmicas como a IRC podem ter manifestações orais. Estas podem ser causa direta da doença ou por efeitos secundários a esta. Independentemente da causa, há uma alteração da resposta imune ou inflamatória do hospedeiro, que altera a interação entre o parasita-hospedeiro. Este mecanismo é crucial na patogenia de uma das infecções orais mais comuns, a doença periodontal (Castillo et al., 2007).

A IRC e a DP têm fatores de risco em comum. Estes incluem: idade avançada, tabagismo, e diabetes (Kapellas et al., 2018).

Ainda que estejam estudados vários mecanismos através dos quais pode haver um aumento dos valores da PCR, muitos pacientes com IRC apresentam níveis elevados desta proteína de fase aguda, sem sinais evidentes de infecção. A doença periodontal está associada a níveis sistêmicos elevados de PCR (Vilela et al., 2011). As citocinas inflamatórias com origem no local de inflamação periodontal, estimulam os hepatócitos a produzir proteínas da fase aguda, incluindo a PCR (Linden, McClean, Young, Evans, & Kee, 2008).

É possível que a IRC afete a periodontite através da diabetes e da hipertensão, que normalmente estão subjacentes a esta condição sistêmica (Kapellas et al., 2018). Ambas são fatores predisponentes para a IRC e têm em comum com esta a infecção e a inflamação (Chhokra, Manocha, Dodwad, Gupta, & Vaish, 2013).

A IRC perturba consideravelmente o sistema imunitário. Principalmente nos pacientes em diálise, os granulócitos vêm as suas funções de defesa alteradas, entre elas, a quimiotaxia, a fagocitose, o metabolismo oxidativo e a desgranulação. Assim, surge um aumento da suscetibilidade às infecções devido a uma baixa na imunidade celular (Barros et al., 2014).

IRC e a diálise podem afetar os tecidos orais e influenciar os comportamentos face à higiene oral dos pacientes (R. G. Craig, 2008).

Um dos fatores etiológicos da doença periodontal é a acumulação de placa bacteriana e a formação de tártaro. Nos doentes com IRC, está estudado que há uma redução do fluxo salivar e uma alteração da composição da saliva, com uma diminuição de magnésio e um aumento de ureia e fósforo. Esta alteração leva à precipitação do cálcio-fósforo e do oxalato de cálcio, o que leva a uma maior acumulação de placa bacteriana. Tal fato é agravado pela má higiene oral destes doentes. O local onde se formam maiores depósitos de tártaro é na superfície lingual dos incisivos inferiores, dado que tem uma grande proximidade com a saída do canal da glândula submandibular (Castro et al., 2017)

Num estudo feito por Guzeldemir, Toygar, Tasdelen, & Torun (2009) acerca da qualidade de vida e da saúde periodontal em pacientes submetidos a HD, foi verificado que fatores psicossociais como por exemplo a depressão, originam uma higiene oral insuficiente e consequentemente uma saúde oral fraca. Isso leva à acumulação de placa bacteriana e têm influência na doença periodontal.

Uma deficiência na função renal pode manifestar-se em qualquer sistema do corpo Humano. A cavidade oral, parte integrante do sistema digestivo, não é exceção. Estima-se que aproximadamente 90% dos pacientes com IRC apresentam sintomas orais da doença (Castro et al., 2017).

Kshirsagar et al. (2005) num estudo feito em 5,537 indivíduos de meia idade, concluíram que a doença periodontal inicial e severa estava significativamente mais associada a indivíduos com uma TFG $<60\text{ml/min/1.73 m}^2$ e a níveis elevados de creatinina sérica, presente nos pacientes com IRC.

No entanto, Castillo et al. (2007) num estudo, concluíram não haver diferenças significativas no grau de destruição periodontal em pacientes submetidos a HD e no grupo de controle. Reportam sim, que há uma diferença significativa no grau de higiene oral.

A gengivite, condição clínica que se caracteriza pela inflamação gengival, sendo a placa bacteriana um dos principais fatores etiológicos. Segundo Ariyamuthu, Nolph, & Ringdahl (2013) verifica-se uma correlação direta entre a IRC avançada em doentes submetidos a HD e a ocorrência de gengivite.

No entanto, num estudo feito por Seraj, Ahmadi, Ramezani, Mashayekhi, & Ahmadi (2011) foi descrita uma baixa incidência desta condição, pela imunossupressão e urémia, que impossibilitam uma resposta inflamatória adequada dos tecidos gengivais, quando na presença de placa bacteriana.

A hiperplasia gengival é uma complicação relativamente comum nestes pacientes. Está maioritariamente atribuída à terapia imunossupressora e aos bloqueadores de canais de cálcio, associados à presença de placa bacteriana (Akar et al., 2011; Proctor et al., 2005). Geralmente é severa e exige a sua remoção cirúrgica. Afeta principalmente as papilas interdentárias vestibulares, no entanto pode-se estender até às linguais ou palatinas (Proctor et al., 2005).

Estudos recentes estimam que afete entre 22% a 58% dos pacientes, sendo o efeito secundário mais reportado por estes. Nos últimos anos, a ciclosporina tem vindo a ser substituída por outro imunossupressor, o tacrolimus. A incidência desta complicação reduziu significativamente para 0% a 15%. No entanto, se houver terapia concomitante com bloqueadores dos canais de cálcio, principalmente a nifedipina, verifica-se um aumento da incidência e da severidade da hiperplasia (R. G. Craig, 2008).

Outra alteração gengival reportada nestes pacientes é a palidez devido à anemia. É possível que se deixe de observar a junção mucogengival e, quando há disfunção plaquetária, pode haver aumento da hemorragia gengival (Proctor et al., 2005).

A osteodistrofia renal manifesta-se radiologicamente pela perda de lâmina dura e de osso alveolar, desmineralizações ósseas, e lesões radiotransparentes dos maxilares (Oyetola et al., 2015; Weinert & Heck, 2011). Clinicamente observam-se fraturas

espontâneas dos maxilares e remodelação óssea anormal após extrações. Estas alterações a nível ósseo podem levar a disfunções temporomandibulares, calcificações pulpares, mobilidade dentária, perda de dentes e a uma destruição periodontal severa (Weinert & Heck, 2011).

O hiperparatiroidismo secundário poderá levar a que a mandíbula e a maxila apresentem desmineralizações ósseas com perda do trabeculado ósseo e osso cortical (Jover Cerveró, Bagán, Jiménez Soriano, & Poveda Roda, 2008).

Nestes doentes já foram estudados efeitos como hipossalivação, sistema imunitário debilitado, destruição de osso e um estado geral de incapacidade que leva, geralmente a uma incorreta higiene oral. Vários estudos afirmam haver uma relação positiva entre a condição debilitante dos pacientes com IRC e a progressão da doença periodontal. (Chhokra et al., 2013).

Segundo Chhokra et al. (2013), a maioria dos pacientes em diálise não consegue manter uma higiene oral adequada, quer seja por razões sociais, físicas ou psicológicas. A higiene oral é negligenciada dado que se torna uma preocupação secundária para o paciente. Além disso, aferiram que se encontravam índices de placa e índices gengivais bastante mais elevados em pacientes em diálise do que nos transplantados.

Segundo Tomás et al. (2008) entre as funções da saliva destacam-se: a manutenção da integridade dentária, a ação antibacteriana e a lubrificação. O tratamento por diálise leva a alterações a nível sistémico. Estas, especula-se que se manifestam, por exemplo, por alterações no fluxo e na composição salivar. No entanto, no estudo feito por estes autores, verificou-se que numa amostra de 50 pacientes, não houve uma redução do fluxo salivar. Verificou-se sim um aumento da concentração de ureia de aproximadamente mais 60% nos pacientes ainda não submetidos a diálise, em comparação com os pacientes submetidos. Esta descoberta é importante, uma vez que a ureia contribui aproximadamente 20 vezes mais para a alteração do pH da placa bacteriana do que o pH da própria saliva. Tal facto pode ser explicação para os resultados relativamente aos índices de placa e gengivais obtidos por (Chhokra et al., 2013).

3.2- Influência da doença periodontal na insuficiência renal

A ideia de que as doenças sistêmicas podem ser influenciadas pela progressão e tratamento da periodontite tem sido objeto de estudo na área da periodontologia (Artese et al., 2010).

Um dos mecanismos propostos para relacionar a DP com a IRC baseia-se na inflamação sistêmica (Kapellas et al., 2018). A doença periodontal é uma inflamação crônica, que provoca uma resposta inflamatória sistêmica, que pode aumentar a inflamação crônica, evidente na IRC. A resposta inflamatória sistêmica é causada, em parte, pela dissipação dos lipopolissacarídeos das bactérias periodontais patogênicas e dos seus produtos, que afetam tecidos que não os do periodonto. E também pela produção local de citocinas inflamatórias, na fase ativa da periodontite. Estas (IL-6 e TNF- α), promovem um aumento das proteínas de fase aguda, nomeadamente a PCR, que pode levar à progressão da IRC (Fisher, Taylor, West, & McCarthy, 2011; Kapellas et al., 2018).

Radafshar, Shad, Ariamajd, & Geranmayeh (2010) num estudo anterior, descobriram que pacientes com enfarte agudo do miocárdio que tinham doença periodontal, apresentavam valores significativamente mais altos de PCR do que os sem doença periodontal. Neste estudo, através de tratamento periodontal não cirúrgico, foram erradicados os patógenos periodontais não só das bolsas periodontais como também das mucosas, da língua e da saliva, através de desinfecções bucais. Foi descrito que os níveis séricos de PCR baixaram significativamente.

Linden et al. (2008) realizaram um estudo com uma amostra de 806 indivíduos do sexo masculino, 67 com níveis de PCR elevados e 739 com níveis dentro dos valores padrão. Estes concluíram que se verifica uma forte associação entre periodontite severa e níveis elevados desta globulina. Adicionalmente a isso, demonstraram uma associação entre o número de dentes perdidos e o incremento dos valores de PCR.

Kapellas et al. (2018) numa revisão sistemática de 17 estudos concluíram, através de estimativas combinadas, que a probabilidade de um doente ter IRC era 60%

maior em doentes com periodontite, quando comparado a doentes que não apresentam esta doença oral.

A doença periodontal não está indicada como causa direta de doenças sistémicas. No entanto, a causa mais comum para rejeição de um transplante ou para a necrose de um órgão transplantado é a infeção (K. Nylund et al., 2015).

O aumento da carga inflamatória sistémica e uma taxa alta de rejeição do órgão transplantado podem ser consequência de lesões orais não tratadas (Oyetola et al., 2015). Para evitar complicações durante a diálise ou aquando de um transplante renal, os focos de infeção orais e periodontais têm que ser tratados na fase que os antecede (K. Nylund et al., 2015).

A doença periodontal pode ter mais consequências sistémicas além das complicações ateroscleróticas. Partos prematuros e baixo peso à nascença já foram reportados em mães com esta condição. A associação com a diabetes também tem sido muito estudada. Esta associação é muito importante pois estima-se que aproximadamente 45% dos pacientes em diálise são diabéticos. Na diabetes tipo I e tipo II, vários estudos reportam grandes perdas de inserção, bolsas periodontais profundas e perda óssea detetada radiograficamente em pacientes com baixo controlo glicémico em comparação com os que têm bom controlo glicémico (Ronald G. Craig et al., 2002).

Já há evidência suficiente que a aterosclerose e a inflamação aumentam a predisposição de um indivíduo para a IRC. Além disso, está demonstrado que os pacientes com IRC têm aumentados os marcadores inflamatórios, tais como a IL-6 e a PCR (Scannapieco & Cantos, 2016).

Vários estudos sugerem que a periodontite crónica pode contribuir para o agravamento da inflamação sistémica e consequentemente ter influência na terapia de manutenção dos pacientes com IRT e em hemodiálise (R. G. Craig, 2008).

Uma teoria alternativa à da inflamação sistémica que relaciona as duas doenças é a da entrada dos LPS das bactérias em circulação. Estes exercem o seu efeito nocivo em tecidos além do periodonto (Kapellas et al., 2018).

As bactérias orais podem entrar na corrente sanguínea de diversas maneiras. Podem transitar de lesões cariadas para a polpa e daí entrar na corrente sanguínea. Estes microorganismos estão associados a infecções sistêmicas como endocardite, abscessos cerebrais e artrite séptica. Podem também penetrar na corrente sanguínea através das bolsas periodontais causando infecções em órgãos distantes ou estimulando reações de inflamação. Desta maneira podem afetar a progressão de doenças sistêmicas tais como aterosclerose, diabetes mellitus, partos prematuros, doenças degenerativas entre outros. Além disso, a aspiração de bactérias orofaríngeas pode desencadear um quadro de pneumonia, especialmente em pacientes idosos hospitalizados (Scannapieco & Cantos, 2016).

3.3- Efeitos do tratamento periodontal

O tratamento da periodontite inclui a remoção mecânica da placa bacteriana supra e sub-gengival com dispositivos ultrassônicos e instruções ao paciente sobre uma correta higiene oral. Por vezes a cirurgia é necessária para a eliminação de bolsas persistentes (Teeuw et al., 2010).

Um dos efeitos secundários à terapia medicamentosa mais reportado é o da hiperplasia gengival. Foi relatada uma melhoria ou um atraso no desenvolvimento desta aquando de uma higiene oral correta (R. G. Craig, 2008; Summers, Tilakaratne, Fortune, & Ashman, 2007).

Os níveis sistêmicos de IL-6 também são afetados pelo tratamento periodontal. Já foi demonstrado um aumento sistêmico desta citocina imediatamente após o tratamento periodontal como resposta inflamatória à terapia. No entanto, a longo prazo, verificou-se que os níveis diminuem quando se obtém uma melhoria no status periodontal (Nibali, Fedele, D'Aiuto, & Donos, 2012).

Vilela et al. (2011) num estudo sobre a influência do tratamento periodontal nos marcadores inflamatórios (PCR e IL-6), observaram que, passados 3 meses houve uma redução significativa destes. Concluíram assim que o tratamento periodontal pode realmente melhorar a inflamação sistêmica.

S. Almeida, Figueredo, Lemos, Bregman, & Fischer (2017) estudaram o efeito do tratamento periodontal em parâmetros clínicos periodontais e na função renal em 26 pacientes com IRC e periodontite crónica. Os parâmetros periodontais, que incluíram o índice de placa, o sangramento à sondagem, a profundidade de sondagem e o nível de inserção clínica, tiveram melhorias significativas 180 dias após o tratamento. Quanto à função renal foi feita uma média da TFG inicial destes doentes tendo sido estabelecido o valor de 34.6 mL/min/1.73 m². Ao fim de 180 dias foram repetidas as medições e a média desta taxa foi de 37.6 mL/min/1.73 m². Concluíram que houve também uma melhoria significativa na função renal. Este estudo sugere que o tratamento periodontal pode ter um impacto benéfico na progressão da IRC.

3.4- Efeitos da insuficiência renal crónica na cavidade oral

Ainda que não hajam sinais específicos na cavidade oral que indiquem a presença de IRC, há uma série de alterações orais que podem ocorrer devido à doença por si só ou devido ao tratamento (Akar et al., 2011).

A IRC afeta a maioria dos sistemas do organismo a nível sistémico (Proctor et al., 2005) dividiu-as em 7 categorias:

- Distúrbios respiratórios: Infeção, hiperventilação e edema pulmonar;
- Distúrbios dermatológicos: prurido e pigmentação cutânea;
- Distúrbios gastrointestinais: vômitos, constipação, gastrite, anorexia, hemorragia digestiva, halitose e xerostomia;
- Distúrbios neurológicos: coma, apatia, convulsões, contração muscular involuntária, confusão e neuropatia periférica;
- Distúrbios cardiovasculares: arteriosclerose, hipertrofia ventricular esquerda secundária à hipertensão, arritmias pela presença de hipercaliémia e pericardite;
- Distúrbios hematológicos: disfunção plaquetária, anemia e alteração da imunidade celular;
- Distúrbios endócrinos: diminuição da secreção da hormona do crescimento, oligorreia, diminuição da produção de testosterona, amenorreia e disfunção tiroideia.

De entre os distúrbios sistêmicos mencionados anteriormente, muitos poderão ter manifestações ao nível da cavidade oral (Proctor et al., 2005).

Além disso, as manifestações a nível da cavidade oral podem ser consequência da medicação, da osteodistrofia renal, da ingestão restrita de líquidos e da imunossupressão (Weinert & Heck, 2011).

A IRC tem efeitos bem documentados sobre os tecidos orais, tais como xerostomia, erupção dentária tardia, calcificações que levam à deleção dos canais e da câmara pulpar, hipoplasia do esmalte e alterações do pH salivar (R. G. Craig, 2008).

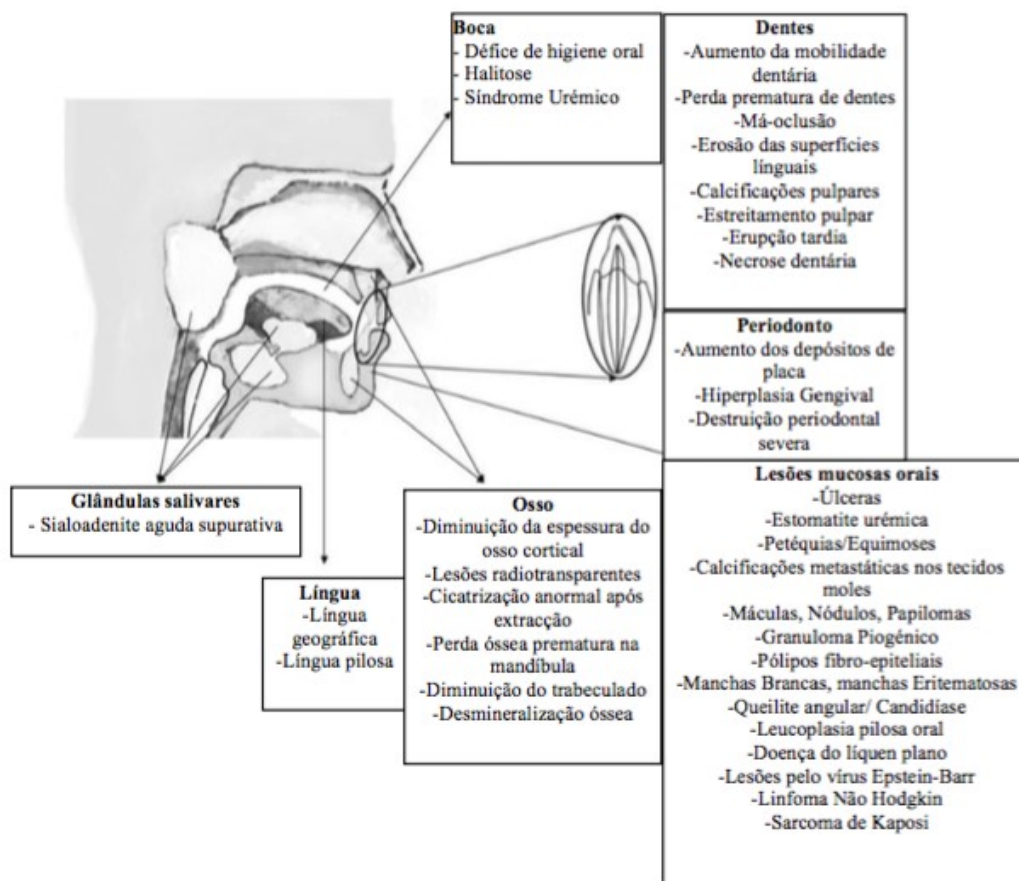


Figura 3- Problemas orofaciais comuns associados à Insuficiência renal crônica ou causados pela terapia (Adaptada de Akar et al., 2011)

Muitos pacientes em tratamento de diálise têm sintomas de xerostomia. Esta, quando prolongada, pode ser um fator predisponente para cáries, inflamação gengival e infecções como por exemplo a candidíase (Proctor et al., 2005; Summers et al., 2007).

As infecções orais têm uma prevalência maior nos doentes em estádios mais avançados da doença, como os transplantados e os que estão em terapia imunossupressora. As mais comuns nestes doentes são a candidíase, as infecções herpéticas e as por citomegalovírus. Os fatores de risco para o desenvolvimento destas infecções estão presentes em muitos destes doentes: má higiene oral, diabetes e xerostomia (Castro et al., 2017).

Alterações na cavidade oral e manifestações de uma má higiene oral são comuns em pacientes com IRC. Podem, como já foi referido, contribuir para o aumento da mortalidade devido às consequências sistémicas que acarretam. Entre outras, a inflamação, complicações ateroscleróticas e infecções (Akar et al., 2011).

A higiene oral destes pacientes é muitas vezes negligenciada, mas tem um papel muito importante na manutenção da sua saúde. Tal fato pode agravar um dos efeitos mais reportados nestes pacientes a nível da cavidade oral, a hipoplasia do esmalte. A IRC tem interferência ao nível da formação e da mineralização do esmalte na dentição decídua e permanente. Pode ou não ocorrer coloração acastanhada (Proctor et al., 2005; Wahid et al., 2013).

Vários estudos concluíram que os pacientes urémicos têm índices mais elevados de dentes em falta, dentes cariados, perda de inserção e de lesões periapicais do que a população geral. Além disso, uma má higiene oral tem consequências mais destrutivas nestes pacientes pois normalmente têm idades mais avançadas, comorbidades como a diabetes, polimedicação e são imunodeprimidos. Tais condições aumentam o risco para consequências sistémicas tais como a DP e outras patologias orais (Akar et al., 2011).

Um terço dos pacientes em HD sofrem de hálito urémico. Além disso podem ter alterações no paladar e há casos reportados de sabor metálico e sensação de macroglossia (Proctor et al., 2005).

A erosão ácida, afeta principalmente as superfícies linguais e palatinas dos dentes inferiores. É provocada pela Ação ácida proveniente da regurgitação. Esta ocorre

nestes pacientes devido a náuseas após as sessões de diálise, à medicação e à urémia (Weinert & Heck, 2011).

3.5- Cuidados a ter no tratamento de doentes com insuficiência renal crónica

A incidência da IRC tem vindo a aumentar. No entanto, a medicina e a tecnologia têm vindo a desenvolver-se. Tal fato leva a uma melhoria na qualidade dos tratamentos e consequentemente a um aumento da esperança de vida para estes pacientes (Yamalík et al., 1991). É expectável então, que o número de pacientes com condições sistémicas complexas, como o caso dos pacientes em diálise e transplantados, venha a aumentar nos consultórios para efetuarem tratamentos dentários (R. G. Craig, 2008; Proctor et al., 2005; Rossi & Glick, 1996).

Uma má dentição e sinais de uma má higiene oral devem ser um sinal de alarme nestes pacientes, inclusive em estadios primários da doença (Akar et al., 2011). O médico dentista deve incentivar o doente a ter uma higiene oral adequada. Para reduzir os microorganismos patogénicos e consequentemente as infeções fúngicas, pode ser prescrito o uso de clorohexidina 0,12% (Castro et al., 2017).

Avaliar a condição oral destes pacientes é essencial para eliminar potenciais focos de infeção (Pupo et al., 2010). Para evitar complicações durante a diálise ou aquando de um transplante renal, os focos de infeção orais e periodontais têm que ser tratados na fase que os antecede (K. M. Nylund et al., 2018).

Para uma melhor abordagem ao doente, é de extrema importância saber se há outras doenças associadas à IRC, pois estas podem ter outras implicações a nível oral (Rossi & Glick, 1996).

A abordagem do médico dentista aos doentes em tratamento de diálise tem que ter em conta o risco de hemorragia, intolerância à terapia medicamentosa e efeitos sinérgicos, alterações na medicação devido à diminuição da TFG, a perda de compostos de baixo peso molecular através da diálise, anemia, a profilaxia antibiótica entre outros. (R. G. Craig, 2008; Rossi & Glick, 1996). Relativamente à anestesia local, dado que os

rins não são capazes de filtrar compostos adequadamente, é necessário usar anestésicos que apresentem metabolização hepática, afim de evitar toxicidade. Um exemplo deste tipo de anestésico é a lidocaína, mas deve ser usada de forma controlada em pacientes hipertensos devido ao vasoconstritor (Castro et al., 2017).

Nos pacientes em tratamento de diálise, as vias de acesso estão suscetíveis a infecções, motivo pelo qual se deve considerar o uso de profilaxia antibiótica antes de efetuar procedimentos invasivos (R. G. Craig, 2008), devido ao alto risco que estes pacientes têm de desenvolver endocardite bacteriana. Além disso, nestes pacientes geralmente é administrada heparina para que o sangue não coagule ao passar pela máquina de diálise. Por esse motivo, os tratamentos dentários, sempre que possível, devem ser feitos no dia a seguir à diálise para que a heparina seja metabolizada (Barros et al., 2014).

A hiperplasia gengival, como já foi referido, é um efeito secundário comum nestes pacientes. Os seus efeitos tendem a aparecer entre o primeiro e o terceiro mês da terapia medicamentosa com imunossuppressores e bloqueadores de canais de cálcio. Tem tendência a aumentar nos doze a dezoito meses seguintes e geralmente estabiliza. Para o tratamento destes pacientes há, segundo (Perez et al., 2004) três estratégias, que se podem combinar entre si:

- 1) Substituição do fármaco
- 2) Terapia periodontal conservadora, com consultas de tratamento de suporte frequentes.
- 3) Eliminação do excesso de tecido gengival.

Uma melhoria na higiene oral e destartarizações regulares reduzem a severidade da hiperplasia gengival. É de extrema importância a monitorização regular dos pacientes com hiperplasia gengival devido à terapia com ciclosporina, pois já foi estudada a relação entre o carcinoma das células escamosas e o sarcoma de Kaposi e este tipo de lesão gengival (Proctor et al., 2005).

Antes de serem executados quaisquer procedimentos cirúrgicos é de extrema importância que o médico dentista requisite exames laboratoriais. De estes destacam-se:

INR, tempo de protrombina, hemograma e sialometria (Weinert & Heck, 2011). Outra preocupação a ter em conta é a medicação atual do doente. Deve também monitorizar os sinais vitais antes de efetuar qualquer procedimento invasivo, uma vez que a hipertensão arterial tem uma alta prevalência nestes doentes (Castro et al., 2017).

III- CONCLUSÃO

Com o avanço tecnológico e o aumento da esperança média de vida, os médicos dentistas tratarão cada vez mais doentes renais na sua prática clínica. Uma vez que as medidas preventivas médico-dentárias e de promoção de saúde oral têm aumentado, é expectável que o número de dentes em boca seja maior do que atualmente verificado. No entanto, os mesmos estarão mais suscetíveis à incidência de cárie e doença periodontal.

A IRC é um problema de saúde pública de grande relevância. Trata-se de uma doença complexa e exige uma abordagem multidisciplinar no seu tratamento. O diagnóstico precoce e o encaminhamento para um nefrologista, podem interromper ou minimizar a progressão da IRC.

A interação entre a insuficiência renal crónica e a doença periodontal tem vindo a despertar cada vez mais a atenção por parte dos investigadores.

Sabe-se que a doença periodontal leva ao aumento da carga inflamatória sistémica, e consequentemente à elevação dos níveis sistémicos de PCR. Já foi também demonstrado que o tratamento periodontal pode levar a uma redução dos níveis de marcadores inflamatórios, como a PCR. Embora os estudos ainda não sejam conclusivos, é previsível que o tratamento periodontal contribua para um atraso na IRC por diminuir a carga inflamatória sistémica.

O aumento da carga inflamatória sistémica, agrava a condição renal dos doentes em hemodiálise (HD), modificando os níveis de albumina sérica e PCR. Dado que a hipoalbuminemia aumenta o risco de morte prematura nos doentes com IRC, deve ser evitada através da redução da carga inflamatória sistémica. O tratamento periodontal pode ser uma possível intervenção para essa redução e consequentemente melhorar a qualidade de vida destes doentes.

A importância do tratamento dentário e da monitorização da saúde oral dos doentes com IRC reside no fato de que as infeções orais e os dentes são um possível foco de infeção. Tais focos, quando não tratados, além do aumento da carga inflamatória sistémica, podem ser causa de uma alta taxa de rejeição de órgãos transplantados.

Um dos efeitos secundários mais reportados nestes pacientes a nível oral é a hiperplasia gengival induzida por imunossupressores. Essa incidência diminuiu uma vez que o tacrolimus e os seus compostos começaram a ser usados em detrimento da ciclosporina.

O médico dentista deve ter em conta o risco hemorrágico, infeccioso e a intolerância medicamentosa devido à falência da função renal nestes doentes. Deve considerar não só a terapia clínica, mas também medidas preventivas. Esta é uma forma de evitar complicações em doentes em hemodiálise. Deste modo, o médico dentista tem um papel ativo no processo de diagnóstico e prevenção, em especial no suporte interdisciplinar para o paciente, melhorando assim a sua qualidade de vida.

Além disso, há um impacto significativo dos distúrbios psicológicos e emocionais destes doentes, que pode afetar a sua esperança de vida. Por isso, deve haver uma adequada monitorização do doente por uma equipa médica multidisciplinar, com recurso a terapias comportamentais, ansiolíticos e acompanhamento psicológico, sempre que considerado indicado.

Para o tratamento destes doentes deve-se ter conhecimento das alterações farmacológicas, psicológicas, orais e clínicas que ocorrem na IRC. Deste modo é possível ajustar o tratamento, a medicação e os cuidados orais consoante a severidade da doença.

É de extrema importância que estes doentes realizem consultas de medicina dentária regularmente visando a manutenção de uma higiene oral adequada e o diagnóstico precoce de possíveis focos infecciosos.

O exame objetivo intraoral deve-se tornar prática clínica habitual por parte dos profissionais de saúde que lidam com estes pacientes a fim de evitar complicações.

IV- BIBLIOGRAFIA

Akar, H., Akar, G. C., Carrero, J. J., Stenvinkel, P., & Lindholm, B. (2011). Systemic consequences of poor oral health in chronic kidney disease patients. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 6(1), 218–226. <https://doi.org/10.2215/CJN.05470610>

Allen, G. (2015). Producing guidance for the management of patients with chronic periodontal disease in general dental practice. *British Dental Journal*, 218(8), 461–466. <https://doi.org/10.1038/sj.bdj.2015.295>

Almeida, R. F., Morado Pinho, M., Lima, C., Faria, I., Santos, P., & Bordalo, C. (2006). Associação entre doença periodontal e patologias sistêmicas. *Revista Portuguesa de Clínica Geral*, 22, 379–390.

Almeida, S., Figueredo, C. M., Lemos, C., Bregman, R., & Fischer, R. G. (2017). Periodontal treatment in patients with chronic kidney disease: a pilot study. *Journal of Periodontal Research*, 52(2), 262–267. <https://doi.org/10.1111/jre.12390>

Ariyamuthu, V. K., Nolph, K. D., & Ringdahl, B. E. (2013). Periodontal disease in chronic kidney disease and end-stage renal disease patients: A review. *CardioRenal Medicine*, 3(1), 71–78. <https://doi.org/10.1159/000350046>

Artese, H. P. C., Sousa, C. O. De, Luiz, R. R., Sansone, C., & Torres, M. C. M. D. B. (2010). Effect of non-surgical periodontal treatment on chronic kidney disease patients. *Brazilian Oral Research*, 24(4), 449–454. <http://doi.org/10.1590/S1806-83242010000400013>

Azevedo, S., Azevedo, A., & Manhães, L. (2015). Insuficiência Renal Crônica: Análise Do Binômio Enfermeiro- Portador De Irc. *Perspectivas Online: Bioll. & Saúde*, 11–34.

Barros, D. C. P., Cordova, L. H. S., Velandia, A. A. L., & Souza, D. M. de. (2014). Avaliação dos hábitos de higiene bucal de pacientes em hemodiálise do hospital regional do Vale do Paraíba TT - Evaluation of bucal hygiene habits of patients in hemodialise of Regional Hospital of Vale do Paraíba. *Periodontia*, 24(3), 7–11. Retrieved from http://www.revistasobrepe.com.br/arquivos/2014/setembro/REVPERIO_SETEMBRO_2014_PUBL_SITE_PAG-07_A_11.pdf

Bastos, M. G., & Kirsztajn, G. M. (2011). Chronic kidney disease: importance of early diagnosis, immediate referral and structured interdisciplinary approach to improve outcomes in patients not yet on dialysis. *Jornal Brasileiro de Nefrologia : 'orgão Oficial de Sociedades Brasileira e Latino-Americana de Nefrologia*, 33(1), 93–108. <https://doi.org/S0101-28002011000100013> [pii]

Craig, R. G. (2008). Interactions between chronic renal disease and periodontal disease. *Oral Diseases*, 14(1), 1–7. <http://doi.org/10.1111/j.1601-0825.2007.01430.x>

Chapple, I. L. C., & Genco, R. (2013). Diabetes and periodontal diseases: Consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. *Journal of Clinical Periodontology*, 40(SUPPL. 14), 106–112. <http://doi.org/10.1111/jcpe.12077>.

Chhokra, M., Manocha, S., Dodwad, V., Gupta, U., & Vaish, S. (2013). Establishing an association between renal failure and periodontal health: A cross sectional study. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 7(10), 2348–2350. <http://doi.org/10.7860/JCDR/2013/5937.3521>

Cochran, D. L. (2008). Inflammation and Bone Loss in Periodontal Disease. *Journal of Periodontology*, 79(8s), 1569–1576. <https://doi.org/10.1902/jop.2008.080233>

Castro, D. S. de, Herculano, A. B. de S., Gaetti Jardim, E. C., & Costa, D. C. da. (2017). Alterações bucais e o manejo odontológico dos pacientes com doença renal crônica. *Arch Health Invest*, 6(7), 308–315.

Castillo, A., Mesa, F., Liébana, J., García-Martínez, O., Ruiz, S., García-Valdecasas, J., & O'Valle, F. (2007). Periodontal and oral microbiological status of

an adult population undergoing haemodialysis: A cross-sectional study. *Oral Diseases*, 13(2), 198–205. <https://doi.org/10.1111/j.1601-0825.2006.01267.x>

Craig, R. G., Spittle, M. A., & Levin, N. W. (2002). Importance of periodontal disease in the kidney patient. *Blood Purification*, 20(1), 113–119. <https://doi.org/10.1159/000046994>

Chang, J. F., Yeh, J. C., Chiu, Y. L., Liou, J. C., Hsiung, J. R., & Tung, T. H. (2017). Periodontal Pocket Depth, Hyperglycemia, and Progression of Chronic Kidney Disease: A Population-Based Longitudinal Study. *American Journal of Medicine*, 130(1), 61–69.e1. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2016.08.024>

Dos Santos, N. S. J., Draibe, S. A., Kamimura, M. A., & Cuppari, L. (2004). Albumina sérica como marcador nutricional de pacientes em hemodiálise. *Revista de Nutricao*, 17(3), 339–349. <https://doi.org/10.1590/S1415-52732004000300007>

Fraser, S. D., & Blakeman, T. (2016). Chronic kidney disease: identification and management in primary care. *Pragmatic and Observational Research*, 7, 21–32. <http://doi.org/10.2147/POR.S97310>

Fisher, M. A., Taylor, G. W., West, B. T., & McCarthy, E. T. (2011). Bidirectional relationship between chronic kidney and periodontal disease: A study using structural equation modeling. *Kidney International*, 79(3), 347–355. <https://doi.org/10.1038/ki.2010.384>

Gordan, P. A. (2006). Grupos de Risco para Doença Renal Crônica. *Jornal Brasileiro de Nefrologia: 'orgão Oficial de Sociedades Brasileira e Latino-Americana de Nefrologia*, XXVIII, 3–6.

Guevara, H., Mónaco, G., Rivero, C., Vasconcellos, V., Souza, D., & Raitz, R. (2014). Manejo Odontológico em pacientes com Doença Renal Crônica. *Revista*

Brasileira de Ciências Da Saúde, 12(40), 74–81. <http://doi.org/10.13037/rbcs.vol12n40.2273>

Genco, R. J. (1996). Current view of risk factors for periodontal diseases. *Journal of Periodontology*, 67(10 Suppl), 1041–9.

Grubbs, V., Garcia, F., Jue, B. L., Vittinghoff, E., Ryder, M., Lovett, D., ... Powe, N. R. (2017). The Kidney and Periodontal Disease (KAPD) study: A pilot randomized controlled trial testing the effect of non-surgical periodontal therapy on chronic kidney disease. *Contemporary Clinical Trials*, 53, 143–150. <http://doi.org/10.1016/j.cct.2016.12.017>

Guzeldemir, E., Toygar, H. U., Tasdelen, B., & Torun, D. (2009). Oral health-related quality of life and periodontal health status in patients undergoing hemodialysis. *Journal of the American Dental Association*, 140(10), 1283–1293. <https://doi.org/10.14219/jada.archive.2009.0052>

Hamid, M. J. A. A., Dummer, C. D., & Pinto, L. S. (2006). Systemic conditions, oral findings and dental management of chronic renal failure patients: General considerations and case report. *Brazilian Dental Journal*, 17(2), 166–170. <http://doi.org/10.1590/S0103-64402006000200016>

Jover Cerveró, A., Bagán, J. V., Jiménez Soriano, Y., & Poveda Roda, R. (2008). Dental management in renal failure: Patients on dialysis. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal Jul Med Oral Patol Oral Cir Bucal Jul Medicina Oral S. L. C.I.F. B*, 11313(17), 419–426. Retrieved from <http://www.medicinaoral.com/medoralfree01/v13i7/medoralv13i7p419.pdf>

Kshirsagar, A. V., Moss, K. L., Elter, J. R., Beck, J. D., Offenbacher, S., & Falk, R. J. (2005). Periodontal disease is associated with renal insufficiency in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *American Journal of Kidney Diseases*, 45(4), 650–657. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2004.12.009>

Kapellas, K., Singh, A., Bertotti, M., Nascimento, G., & Jamieson, L. M. (2018). Periodontal and chronic kidney disease association: a systematic review and meta-analysis. *Nephrology*. <http://doi.org/10.1111/nep.13225>

- Levey, A. S., Eckardt, K. U., Tsukamoto, Y., Levin, A., Coresh, J., Rossert, J., ... Willis, K. (2005). Definition and classification of chronic kidney disease: A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney International*, 67(6), 2089–2100. <https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2005.00365.x>
- Linden, G. J., McClean, K., Young, I., Evans, A., & Kee, F. (2008). Persistently raised C-reactive protein levels are associated with advanced periodontal disease. *Journal of Clinical Periodontology*, 35(9), 741–747. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2008.01288.x>
- Lindhe, Jan., Lang, Niklaus., Karring, T. (2017). *Periodontología Clínica e Implantología Odontológica*. 6ª edição. Buenos Aires, Argentina: Médica panamericana.
- Marakoglu, I., Gursay, U. K., Demire, S., & Sezer, H. (2003). Periodontal Status of Chronic Renal Failure Patients Receiving Hemodialysis. *Yonsei Medical Journal*. Retrieved from <http://www.eymj.org/Synapse/Data/PDFData/0069YMJ/ymj-44-648.pdf>
- National Kidney Foundation. (2002). *K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Clasification and Stratification*. *Am J Kidney Dis*. (Vol. 39).
- Nibali, L., Fedele, S., D'Aiuto, F., & Donos, N. (2012). Interleukin-6 in oral diseases: A review. *Oral Diseases*, 18(3), 236–243. <https://doi.org/10.1111/j.1601-0825.2011.01867.x>
- Nylund, K. M., Meurman, J. H., Heikkinen, A. M., Furuholm, J. O., Ortiz, F., & Ruokonen, H. M. (2018). Oral health in patients with renal disease: a longitudinal study from predialysis to kidney transplantation. *Clinical Oral Investigations*, 22(1), 339–347. <http://doi.org/10.1007/s00784-017-2118-y>
- Nylund, K., Meurman, J. H., Heikkinen, A. M., Honkanen, E., Vesterinen, M., & Ruokonen, H. (2015). Oral health in predialysis patients with emphasis on

periodontal disease. *Quintessence International (Berlin, Germany : 1985)*, 46(10), 899–907. <http://doi.org/10.3290/j.qi.a34698>

Oyetola, E. O., Owotade, F. J., Agbelusi, G. A., Fatusi, O. A., & Sanusi, A. A. (2015). Oral findings in chronic kidney disease: Implications for management in developing countries. *BMC Oral Health*, 15(1), 1–8. <https://doi.org/10.1186/s12903-015-0004-z>

Proctor, R., Kumar, N., Stein, A., Moles, D., & Porter, S. (2005). Oral and dental aspects of chronic renal failure. *Journal of Dental Research*, 84(3), 199–208. <http://doi.org/10.1177/154405910508400301>

Pupo, M. L. D. M. G. S., Parizoto, G. A., Gonzaga, C. C., & Lopes, M. D. G. (2010). Índice De Risco Odontológico Para Pacientes Pré- Transplante Renal Submetidos À Hemodiálise. *Rev Sul-Bras Odontol.*, 7, 50–56. Retrieved from <http://revodonto.bvsalud.org/pdf/rsbo/v7n1/a08v7n1.pdf>

Perez, C. H., Zanatta, F. B., Meyne, D., Pithan, S. A., Nogara, G., & Maria, A. (2004). Aumento gengival medicamentoso, 121–134.

Ruokonen, H., Nylund, K., Furuholm, J., Meurman, J. H., Sorsa, T., Kotaniemi, K., Ortiz, F., Heikkinen, A. M. (2017). Oral Health and Mortality in Patients With Chronic Kidney Disease. *Journal of Periodontology*, 88(1), 26–33. <http://doi.org/10.1902/jop.2016.160215>

Rossi, S. de, & Glick, M. (1996). Dental considerations for the patient with renal disease receiving hemodialysis. *Jada*, 127(2), 211–219.

Roso, C. C., Beuter, M., Kruse, M. H. L., Girardon-Perlini, N. M. O., Jacobi, C. da S., & Cordeiro, F. R. (2013). O cuidado de si de pessoas em tratamento conservador da insuficiência renal crônica. *Texto e Contexto Enfermagem*, 22(3), 739–745.

Ruospo, M., Palmer, S. C., Wong, G., Craig, J. C., Petruzzi, M., De Benedittis, M., ... Strippoli, G. F. (2017). Periodontitis and early mortality among adults treated

with hemodialysis: a multinational propensity-matched cohort study. *BMC Nephrology*, 18(1), 1–10. <https://doi.org/10.1186/s12882-017-0574-x>

Radafshar, G., Shad, B., Ariamajd, E., & Geranmayeh, S. (2010). Effect of intensive non-surgical treatment on the level of serum inflammatory markers in advanced periodontitis. *Journal of Dentistry (Tehran, Iran)*, 7(1), 24–30.

Santos, J. M., Cavacas, A., Silva, A.J.S., Zagalo, C., Evangelista, J. G., Oliveira, P., e Tavares, V. (2011). *Anatomia Geral-Moreno* (6^a ed.). Egas Moniz Publicações.

Sarnak, M. J., Levey, A. S., Schoolwerth, A. C., Coresh, J., Culleton, B., Hamm, L. L., ... Wilson, P. W. (2003). Kidney Disease as a Risk Factor for Development of Cardiovascular Disease: A Statement From the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation*, 108(17), 2154–2169. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000095676.90936.80>

Scannapieco, F. A., & Cantos, A. (2016). Oral inflammation and infection, and chronic medical diseases : implications for the elderly, 72, 153–175.

Sekiguchi, R. T., Pannuti, C. M., Silva, H. T., Medina-Pestana, J. O., & Romito, G. A. (2012). Decrease in oral health may be associated with length of time since beginning dialysis. *Special Care in Dentistry*, 32(1), 6–10. <https://doi.org/10.1111/j.1754-4505.2011.00223.x>

Seraj, B., Ahmadi, R., Ramezani, N., Mashayekhi, A., & Ahmadi, M. (2011). Oro-dental health status and salivary characteristics in children with chronic renal failure. *Journal of Dentistry*, 8(3), 146–151.

Sharma, P., Cockwell, P., Dietrich, T., Ferro, C., Ives, N., & Chapple, I. L. C. (2017). Influence of Successful Periodontal Intervention in RENal Disease (INSPIRED): Study protocol for a randomised controlled pilot clinical trial. *Trials*, 18(1), 1–10. <https://doi.org/10.1186/s13063-017-2236-5>

Shin, H. (2017). Number of existing permanent teeth is associated with chronic kidney disease in the elderly Korean population. <http://doi.org/10.3904/kjim.2016.386>

Sreeram, M., Suryakar, A., Dani, N., & Khedkar, S. (2012). Periodontal Disease and its association with chronic disease: A literature review. *International Journal of Pharma and Bio Sciences*, 3(3), 82–89.

Steffens, J. P., & Marcantonio, R. A. C. (2018). 2018 Classification of Periodontal and Periimplantar Diseases and Conditions: a Practical Guide and Key Points. *Revista de Odontologia da UNESP*, 47(4), 189-197.

Summers, S. A., Tilakaratne, W. M., Fortune, F., & Ashman, N. (2007). Renal Disease and the Mouth. *American Journal of Medicine*, 120(7), 568–573. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2006.12.007>

Teeuw, W. J., Gerdes, V. E. A., & Loos, B. G. (2010). Effect of Periodontal Treatment on Glycemic Control of Diabetic Patients: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care*, 33(2), 421–427. <http://doi.org/10.2337/dc09-1378>

Tomás, I., Marinho, J. S., Limeres, J., Santos, M. J., Araújo, L., & Diz, P. (2008). Changes in salivary composition in patients with renal failure. *Archives of Oral Biology*, 53(6), 528–532. <http://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2008.01.006>

Vanholder, R., De Smet, R., Glorieux, G., Argilés, A., Baurmeister, U., Brunet, P., ... Zidek, W. (2003). Review on uremic toxins: Classification, concentration, and interindividual variability. *Kidney International*, 63(5), 1934–1943. <http://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2003.00924.x>

Vanholder, R., Massy, Z., Argiles, A., Spasovski, G., Verbeke, F., & Lameire, N. (2005). Chronic kidney disease as cause of cardiovascular morbidity and mortality. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 20(6), 1048–1056. <http://doi.org/10.1093/ndt/gfh813>

Vilela, E. M., Bastos, J. A., Fernandes, N., Ferreira, A. P., Chaoubah, A., & Bastos, M. G. (2011). Treatment of chronic periodontitis decreases serum prohepcidin levels in patients with chronic kidney disease. *Clinics*, 66(4), 657–662. <https://doi.org/10.1590/S1807-59322011000400022>

Wahid, A., Chaudhry, S., Ehsan, A., Butt, S., Ali Khan, A., & Khan, A. A. (2013). Bidirectional Relationship between Chronic Kidney Disease & Periodontal Disease. *Pakistan Journal of Medical Sciences*, 29(1), 211–215. <https://doi.org/10.12669/pjms.291.2926>

Weinert, E. R. D. O., & Heck, M. P. (2011). Implicações orais da insuficiência renal crônica. *Int J Dent*, 10, 259–267.

Yamalík, N., Delilbasi, L., Gulay, H., Caglayan, F., Haberal, M., & Caglayan, G. (1991). The histological investigation of gingiva from patients with chronic renal failure, renal transplants, and periodontitis: a light and electron microscopic study. *Journal of Periodontology*, 62(12), 737–744. <https://doi.org/10.1902/jop.1991.62.12.737>

